

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор,
АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Алматы)

Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
(Донецк, Украина)

Волкова Наталья Ивановна — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор,
Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)

Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент,
Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор,
Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)

Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Ойроткина Ольга Шонкоровна — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор,
Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)

Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор,
Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор,
Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ
им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор,
Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)

Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор,
Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова
(Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
ГНИЦ ПМ МЗ РФ (Москва, Россия)

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор,
МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна — д.м.н., профессор, академик РАН,
Институт клинической эндокринологии (Москва, Россия)

Мухин Николай Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)

Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)

Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)

Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Федосеев Глеб Борисович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)

Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН,
ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический
журнал для работников
здравоохранения

Включён в Перечень
ведущих рецензируемых
периодических изданий
ВАК Минобрнауки РФ



ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

АПРЕЛЬ 2017 (№ 2(34))

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»

115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145

Тел.: (495) 777-41-17

E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна

o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145

Тел.: (495) 777-41-17

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент,

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Александр Мазуров

reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»

г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5

www.onebook.ru

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламы несут компании-
рекламодатели.

Ⓐ авторский материал

Ⓟ публикации на правах рекламы

Контент доступен под лицензией

Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной
электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-2

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Almaty)
Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Volkova Natalia Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Gendlin Gannadiy Efimovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Dvoretzky Leonid Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Zaugolnikova Tatyana Vasilievna — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Karabinenko Alexandr Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Karpov Igor Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Medvedev Vladimir Ernstovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Mikhin Vadim Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Nikiforov Victor Sergeevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Oynotkinova Olga Shonkorovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Statsenko Mikhail Evgenyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Tkachyova Olga Nikolaevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Chesnikova Anna Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Yagoda Alexander Valentinovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Yakushin Sergey Stepanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Boitsov Sergey Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the National Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Vasyuk Yuri Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Mazurov Vadim Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Maleev Victor Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Melnichenko Galina Afanacievna — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of Clinical Endocrinology (Moscow, Russia)
Mukhin Nikolay Alekseevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Nasonov Evgeny Lvovich — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Nikitin Yuri Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Moscow, Russia)
Skvortsova Veronika Igorevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Terentyev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N. I. Pirogov (Moscow, Russia)
Fedoseev Gleb Borisovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Khokhlov Alexander Leonidovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Shlyakhto Evgeny Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal
for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE
www.medarhive.ru
APRIL 2017 (№ 2(34))

FOUNDER AND PUBLISHER

«SINAPS» LLC
115088, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

115088, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
Phone: +7(495)777-41-17

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Fedorov Ilya Germanovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Mazurov Alexandr
reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Edition does not bear the responsibility for reliability of the information which contains in advertising materials.

The opinion of edition not necessarily coincides with opinion of the authors.

© copyrighted material

® as advertising publishing

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-2

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева,
Ю.А. Кучерявый, А.В. Заборовский,
Е.В. Парцвания-Виноградова
Диагностика и лечение инфекции
Helicobacter Pylori: положения консенсуса
Маастрихт V (2015 г.) 85

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

В.В. Василенко, Д.Л. Виноградов, А.С. Бурлакова
IgG4-сопряженная патология:
состояние проблемы 95

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

К. Махамат, Д.А. Медведев, В.П. Ефимова,
А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава
Характеристика субклинического поражения
левого желудочка у молодых пациентов
сахарным диабетом 1 типа без ишемической
болезни сердца 107

М.А. Христиченко
Влияние буспилона гидрохлорида на частоту
госпитализаций пациентов с хронической
сердечной недостаточностью и смешанным
тревожно-депрессивным расстройством 115

М.В. Кручинина, С.А. Курилович, А.А. Громов,
В.М. Генералов, А.С. Сафатов, Г.А. Буряк,
Г.В. Шувалов
Способ комплексной оценки стадии фиброза
печени: сопоставление оптического метода
исследования эритроцитов и непрямой
эластометрии печени 121

Е.В. Синбухова, А.Д. Кравчук,
А.Ю. Лубнин, Г.В. Данилов, В.А. Охлопков,
Л.А. Степнова
Динамика когнитивных функций
у пациентов с дефектами черепа после
проведения реконструктивных
вмешательств 131

А.Е. Шуганов, Н.А. Распопина, Ж.М. Салмаси,
Ф.Н. Палеев, Е.Г. Шуганов
Роль курения в патогенезе бронхиального
и системного воспаления на начальном
этапе ХОБЛ 139

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

О.А. Касымова, Ю.Д. Удалов,
В.В. Кореньков, Л.Ю. Ильченко
Лимфома Беркитта с преимущественным
поражением желудка (клиническое
наблюдение) 145

М.В. Быков, В.В. Лазарев,
А.А. Плоскирева
Применение кишечного лаважа у детей
в отделении реанимации и интенсивной
терапии 152

Н.А. Былова
Контрольная работа по терапии 158

Правила для авторов 159

CONTENT

CLINICAL GUIDELINES

*I.V. Maev, D.N. Andreev, D.T. Dicheva,
Yu.A. Kucheryavyy, A.V. Zaborovskiy,
E.V. Partsvania-Vinogradova*
Diagnosis and treatment of Helicobacter Pylori
infection: main statements of the Maastricht V/
Florence consensus report (2015) 85

REVIEW ARTICLES

V. Vasilenko, D. Vinogradov, A. Burlakova
IgG4-related disease: condition of the problem 95

ORIGINAL ARTICLE

*K. Mahamat, D.A. Medvedev, V.P. Efimova,
A.F. Safarova, Z.D. Kobalava*
Subclinical myocardial injury of young
patients with type1 diabetes mellitus without
cardiovascular disease 107

M. Khristichenko
Buspirone hydrochloride effects on hospitali-
zations frequency in patients with chronic heart
failure and mixed anxiety-depressive disorder 115

*M.V. Kruchinina, S.A. Kurilovich, A.A. Gromov,
V.M. Generalov, A.S. Safatov, G.A. Buryk, G.V. Shuvalov*
A method of integrated assessment of liver fibrosis
degree: a comparison of the optical method for the
study of red blood cells and indirect elastography
of the liver 121

*E.V. Sinbukhova, A.D. Kravchuk,
A.Yu. Lubnin, G.V. Danilov,
V.A. Ochlopkov, L.A. Stepnova*
Dynamics of cognitive function of patients
with defects of the skull after reconstructive
surgery 131

*A.E. Shuganov, N.A. Raspopina, J.M. Salmas,
F.N. Paleev, E.G. Shuganov*
Smoking's role in the pathogenesis of bronchial
and systemic inflammation at the initial stage
COPD 139

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*A.O. Kasimova, Yu.D. Udalov,
V.V. Korenkov, L.Yu. Ilchenko*
Burkitt's lymphoma with a primary lesion
of the stomach (clinical observation) 145

M.V. Bykov, V.V. Lazarev, A.A. Ploskireva
The use of intestinal lavage in children in the
intensive care unit 152

N.A. Bylova
Examination Therapy 158

Instructions for Authors 159

**И.В. Маев, Д.Н. Андреев*, Д.Т. Дичева, Ю.А. Кучерявый,
А.В. Заборовский, Е.В. Парцвания-Виноградова**

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI: ПОЛОЖЕНИЯ КОНСЕНСУСА МААСТРИХТ V (2015 Г.)

**I.V. Maev, D.N. Andreev*, D.T. Dicheva, Yu.A. Kucheryavyy,
A.V. Zaborovskiy, E.V. Partsvania-Vinogradova**

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION: MAIN STATEMENTS OF THE MAASTRICHT V/FLORENCE CONSENSUS REPORT (2015)

Резюме

В статье отражены основные положения консенсуса Маастрихт V (Флоренция, 2015 г.), посвященные вопросам диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* и ассоциированных с этим патогеном заболеваний гастродуоденальной зоны. Рассмотренные положения согласительного совещания проиллюстрированы как оригинальными, так и собственными комментариями.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, диагностика, лечение, эрадикационная терапия, консенсус Маастрихт V

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кучерявый Ю.А., Заборовский А.В., Парцвания-Виноградова Е.В. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI: ПОЛОЖЕНИЯ КОНСЕНСУСА МААСТРИХТ V (2015 г.). Архивъ внутренней медицины. 2017;7(2): 85-94. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-85-94

Abstract

The article reflects the main statements of the Maastricht V/Florence Consensus Report (2015), dedicated to the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection and associated with this pathogen gastroduodenal diseases. The above statements of the Consensus Report are illustrated as the original, and their own comments.

Key words: *Helicobacter pylori*, diagnostics, treatment, eradication therapy, Maastricht V

For citation: Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kucheryavyy Yu.A., Zaborovskiy A.V., Partsvania-Vinogradova E.V. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION: MAIN STATEMENTS OF THE MAASTRICHT V/FLORENCE CONSENSUS REPORT (2015). Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 85-94. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-85-94

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-85-94

БУТ — быстрый уреазный тест, ИППП — ингибиторы протонной помпы, СОЖ — слизистая оболочка желудка УДТ — уреазный дыхательный тест, ЭТ — эрадикационная терапия

Введение

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одной из наиболее распространенных патогенных инфекций человека, охватывающей более 50% населения мира [1, 34]. Согласно современным представлениям инфекция *H. pylori* играет ведущую роль в форми-

ровании хронического гастрита, дуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы желудка, а также МАЛТ-лимфомы желудка [4, 8, 14]. Своевременная диагностика инфекции и последующее эффективное лечение позволяют снизить риск развития вышеперечисленных патологий гастродуоденальной зоны. Однако сегодняшний

*Контакты/Contacts. E-mail: dna-mit8@mail.ru

этап изучения инфекции *H. pylori* связан с негативным трендом снижения эффективности классических схем эрадикации, что коррелирует с ростом резистентных к антибиотикам штаммов бактерии в популяции [1, 2, 33]. Этот вызов современной медицине делает чрезвычайно актуальным продолжение поиска и разработки как оптимальных протоколов диагностики, так и лечения инфекции *H. pylori*.

В 2015 году во Флоренции (Италия) состоялся консенсус Маастрихт V, основные положения которого были доложены на 19-ой Международной конференции по инфекции *H. pylori* и микробиоте в сентябре 2016 года в Магдебурге (Германия) и опубликованы в журнале Gut (Великобритания) в январе 2017 г. [28]. Традиционно основной целью данного согласительного совещания являлась систематизация и представление с позиций доказательной медицины накопленных за последние несколько лет данных о *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях, включая вопросы ее диагностики и лечения. В настоящей статье нами представлены основные положения консенсуса Маастрихт V, посвященные тактике диагностики и эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *H. pylori*, снабженные как оригинальными, так и собственными комментариями.

Диагностика инфекции *H. Pylori*: положения консенсуса

Положение 1

Уреазный дыхательный тест (УДТ) является наиболее исследованным и самым рекомендуемым неинвазивным тестом для диагностики инфекции *H. pylori* в рам-

ках стратегии «test-and-treat». Иммуноферментный анализ кала также может быть использован. Серологические тесты могут быть использованы только после валидации тест-систем. Экспресс-серологических тестов, анализирующих цельную кровь (например, из подушечки пальца), следует избегать (уровень доказательности: 2а, класс рекомендаций: В).

Как и в соответствии с прошлым консенсусом (Маастрихт IV, 2010 г.), ^{13}C -УДТ является оптимальным методом диагностики инфекции *H. pylori*, обладающим высокой чувствительностью, специфичностью (более 95%) и безопасностью [3, 13]. ^{14}C -УДТ можно рассматривать как альтернативу в силу низкой стоимости, однако, этот метод не должен использоваться у детей и беременных. Помимо этого, ^{14}C является радиоактивным изотопом и его применение имеет ряд ограничений и соответствующих гигиенических и технических условий эксплуатации [1, 10].

Иммуноферментный анализ кала является основной альтернативной ^{13}C -УДТ при первичной диагностике инфекции *H. pylori*. Данный метод основан на определении антигенов микроорганизма в кале в лабораторных условиях или при амбулаторном приеме пациента методом иммунохроматографии [9]. В настоящий момент методика еще не получила широкого распространения в России.

Положение 2

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) должны быть отменены как минимум за две недели до диагностики инфекции *H. pylori*. Антибактериальные препараты и препараты висмута должны быть отменены как минимум за четыре недели до тестирования (уровень доказательности: 2в, класс рекомендаций: В).

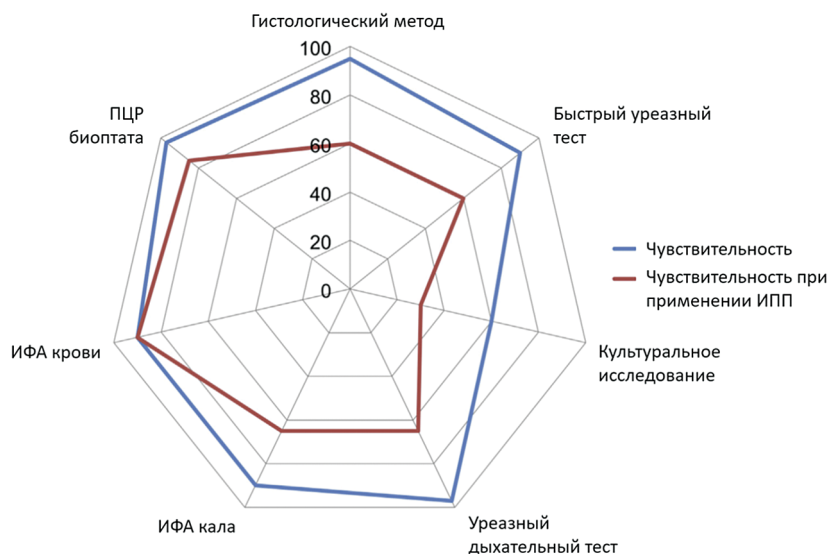


Рисунок 1. Применение ИПП и чувствительность диагностики *H. pylori* [6]
Figure 1. The use of PPI and the sensitivity of diagnosis of *H. pylori* [6]

ИПП имеют собственную антихеликобактерную активность, снижая бактериальную нагрузку, что может приводить к ложноотрицательным результатам быстрого уреазного теста (БУТ), УДТ и иммуноферментного анализа кала, а также к снижению чувствительности ряда других методик (рис. 1) [6, 12]. Антагонисты гистаминовых H_2 -рецепторов оказывают минимальное влияние на чувствительность УДТ, в то время как антациды не оказывают влияния на чувствительность УДТ и иммуноферментного анализа кала, однако использование этих классов препаратов в рамках ЭТ с современной точки зрения необоснованно [4]. Для эффективной диагностики антибактериальные препараты и препараты висмута должны быть отменены как минимум за четыре недели до тестирования с целью увеличения детектируемой бактериальной нагрузки.

Положение 3

В клинической практике в случае наличия показаний к проведению ЭГДС и отсутствия противопоказаний к биопсии БУТ является диагностическим методом выбора. В случае положительного результата требуется незамедлительная терапия. Биоптаты должны браться из тела и антрального отдела желудка. БУТ не рекомендуется как метод контроля эрадикации (уровень доказательности: 2в, класс рекомендаций: В).

Чувствительность БУТ составляет около 90%, а специфичность — 100% [3, 6]. Ложноположительные результаты редки, а ложноотрицательные результаты могут наблюдаться у пациентов с недавним желудочно-кишечным кровотечением, у лиц, принимающих ИПП и/или препараты висмута, а также в случае выраженных атрофических процессов слизистой и кишечной метаплазии. С целью повышения чувствительности теста необходим забор нескольких биоптатов из антрального и фундального отделов желудка [30].

Положение 4

Для оценки тяжести *H. pylori*-ассоциированного гастрита требуется взятие биопсии из двух участков антрального отдела и двух участков тела желудка, дополнительная биопсия из угла желудка требуется для определения предраковых изменений (уровень доказательности: 2в, класс рекомендаций: В).

Детальная гистологическая оценка гистоморфологических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) требует проведения биопсии как из участка антрального отдела, так и из тела желудка [24]. Данная тактика позволяет более точно оценить риск развития рака желудка. Сиднейская система рекомендует взятие биоптатов из 5 участков: большая и малая кривизна антрального отдела, угол, а также тело желудка по большой и малой кривизне (рис. 2) [9, 34].

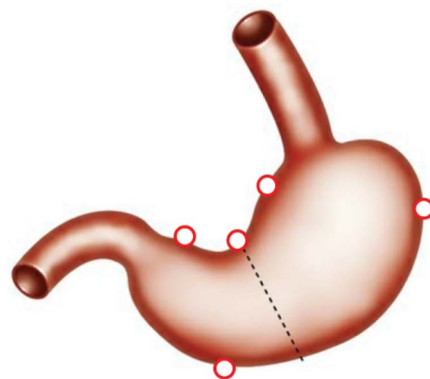


Рисунок 2. Рекомендуемые участки взятия биоптатов для последующей патоморфологической оценки слизистой желудка

Figure 2. Recommended sites for taking biopsies for subsequent pathomorphological evaluation of the gastric mucosa

Положение 5

В большинстве случаев диагностика инфекции *H. pylori* возможна при анализе биоптатов, при приготовлении которых использовался гистохимический метод окрашивания. В случае хронического (активного) гастрита, при котором невозможно определение *H. pylori* с помощью гистохимического метода окрашивания, в дополнение возможно проведение иммуногистохимического анализа. В случае нормальной гистологической картины иммуногистохимический анализ не требуется (уровень доказательности: 2в, класс рекомендаций: А).

Традиционный гистологический метод диагностики инфекции *H. pylori*, использующий стандартный гистохимический метод окрашивания является достаточно точным методом с показателем чувствительности 60-86% и специфичности более 98% [3, 16]. Использование иммуногистохимического анализа повышает точность метода, особенно у лиц с хроническим (активным) гастритом [6].

Положение 6

При назначении кларитромицин-содержащей терапии рекомендуется проведение анализа на чувствительность к кларитромицину, исключая популяции и регионы с документированным низким уровнем резистентности к кларитромицину (менее 15%). Чувствительность может быть определена методом антибиотикограммы при культуральном исследовании или молекулярным анализом биоптата (уровень доказательности: очень низкий, класс рекомендаций: слабый).

Анализ чувствительности *H. pylori* к кларитромицину еще не вошел в рутинную клиническую практику. Тем не менее, с современных позиций данный метод

позволит предиктивно оценить потенциал эффективности назначаемой схемы ЭТ с содержанием кларитромицина, а также скорректировать терапию [39].

Положение 7

После неудачной терапии культуральный метод с определением чувствительности микроорганизма рекомендован для корректировки лечения, за исключением последующего использования классической квадротерапии (уровень доказательности: слабый, класс рекомендаций: сильный).

После неудачно проведенной ЭТ целесообразно проведение тестов на чувствительность к антибиотикам перед назначением терапии второй линии, т.к. вероятность наличия у пациента штамма, резистентного к кларитромицину, высока и составляет 60-70% [37]. Предварительная оценка чувствительности микроорганизма с помощью культурального метода, а также при помощи ПЦР позволяет выбрать оптимальный протокол терапии, обеспечивающий наибольшую вероятность успешной эрадикации [39].

Положение 8

Серологические тесты с использованием валидированных тест-систем, демонстрирующие высокую точность, могут быть использованы для неинвазивной диагностики инфекции *H. pylori* (уровень доказательности: 2а, класс рекомендаций: В).

Сравнение 29 доступных коммерческих тест-систем продемонстрировало высокую диагностическую точность, чувствительность и специфичность целого ряда протестированных ИФА-систем [4]. Тем не менее серологические методы не могут быть использованы для контроля эрадикации.

Положение 9

Данные проведенных исследований демонстрируют, что анализ сывороточных пепсиногенов является наиболее эффективным неинвазивным методом оценки состояния слизистой оболочки желудка. Тем не менее, он не может быть использован в качестве биомаркера рака желудка (уровень доказательности: 2а, класс рекомендаций: А).

Серологические методы диагностики инфекции *H. pylori* и желудочной атрофии используются в клинической практике более 25 лет. К этим методам относится ИФА для диагностики инфекции *H. pylori*, а также сывороточные пепсиногены (I и II типа) и гастрин для диагностики атрофических изменений СОЖ и явлений гипoaцидности [20]. Уровень пепсиногена-I ≤ 70 нг/л и соотношение пепсиноген-I/пепсиноген-II $\leq 3,0$ являются негатив-

ными прогностическими факторами [29]. У лиц с нормальным уровнем пепсиногенов вне зависимости от инфицирования *H. pylori* ежегодная частота прогрессирования в рак желудка очень низкая. Напротив, данный показатель намного выше у пациентов с нарушенным уровнем сывороточных пепсиногенов и достигает 3,5-6 случаев на 1 000 лиц в год [48].

Положение 10

УДТ является лучшим методом контроля эрадикации *H. pylori*, иммуноферментный анализ кала считается альтернативным. Контроль должен проводиться не раньше, чем через четыре недели после завершения ЭТ (уровень доказательности: высокий, класс рекомендаций: сильный).

УДТ является наиболее валидированным и воспроизводимым методом контроля эффективности ЭТ, ферментный анализ кала является альтернативой [23, 43]. Ложноотрицательные результаты могут возникнуть у пациентов, принимающих ИПП и антибиотиков. Контроль эрадикации должен проводиться не ранее чем через 4-8 недель после завершения курса терапии. Терапия ИПП должна быть завершена как минимум за 2 недели до исследования, чтобы не снизить чувствительность УДТ и ферментного анализа кала [6, 43].

Положение 11

Эрадикация *H. pylori* приводит к значительному регрессу воспалительных и атрофических явлений, но не кишечной метаплазии (уровень доказательности: умеренный, класс рекомендаций: сильный).

За последнее время было опубликовано 3 метаанализа, оценивающих долгосрочный эффект успешно проведенной ЭТ на состояние гистологической картины слизистой оболочки желудка. В этих работах было показано, что ЭТ приводит к регрессу атрофических изменений слизистой, однако не влияет на кишечную метаплазию [7, 36, 47].

Лечение инфекции *H. Pylori*: положения консенсуса

Положение 1

Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам имеет тенденцию к росту во всех регионах мира (уровень доказательности: умеренный, класс рекомендаций: сильный).

Несмотря на вариабельность региональных показателей, во всех регионах мира, где изучался уровень

Таблица 1. Распространенность резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в различных регионах мира за 2010-2015 гг. (обобщенные данные крупных исследований) [4]

Table 1. Prevalence of *H. pylori* resistance to antibacterial drugs in different regions of the world for 2010-2015. (Generalized data from large studies) [4]

Препарат/A drug	Африка/ Africa	Азия/ Asia	Европа/ Europe	Северная Америка/ North America	Латинская Америка/ Latin America
Амоксициллин/ Amoxicillin	17,8%	0,7-1,9%	0,5%	0-2,2%	4%
Кларитромицин/ Clarithromycin	13,4%	12,6-21,0%	11,1% -17,5%	16,4-29,3%	12%
Метронидазол/ Metronidazole	86,2%	29,9-38,1%	17,0% — 34,9%	20,3-44,1%	53%
Левифлоксацин/ Levofloxacin	н/д	14,0-18,2%	14,1% — 24,1%	31,3%	н/д
Тетрациклин/ Tetracycline	43,9%	0,2-2,4%	2,1%	0,8%	6%

н/д — нет данных

антибиотикорезистентности, неоднократно было показано его возрастание как в развитых, так и в развивающихся странах (табл. 1) [4, 33, 44].

Положение 2

Использование тройной терапии, содержащей кларитромицин, без предварительного анализа чувствительности микроорганизма, должно быть ограничено лишь регионами, где уровень резистентности к этому антибиотику составляет менее 15% (уровень доказательности: очень низкий, класс рекомендаций: слабый).

В соответствии рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств, применяемых для лечения бактериальных инфекций, выделяют три категории инфекций в зависимости от их чувствительности к кларитромицину: чувствительные (резистентность 0-10%), непостоянно чувствительные (10-50%), и устойчивые (более 50%). Инфекция *H. pylori* в настоящее время относится ко второй категории, за исключением стран Северной Европы. Принимая во внимание региональные различия порогом между высоким и низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину принято считать 15% [28]. В России данных федерального уровня о резистентности к кларитромицину нет, однако опираясь на результаты региональных исследований, можно сделать вывод, что уровень резистентности к этому антибиотику не превышает 15% [4].

Положение 3

Для любой схемы ЭТ возможно предиктивно оценить потенциальную эффективность в случае, если в популяции имеются данные о распространенности резистентных штаммов к основным антибиотикам (уровень доказательности: низкий, класс рекомендаций: сильный).

Популяционные данные о резистентности в регионе позволяют предиктивно оценить потенциальную

эффективность назначаемой терапии. Однако успех эрадикации для конкретного пациента зависит от того, инфицирован ли он резистентным штаммом или принимал ли ранее антибиотики. Поэтому данные о распространенности резистентных штаммов в популяции к конкретным антибиотикам нельзя экстраполировать на каждого отдельного пациента [33].

Положение 4

В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (более 15%) рекомендуется применение классической квадротерапии с препаратами висмута или квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» терапия). В регионах с высоким показателем резистентности как кларитромицину, так и метронидазолу, рекомендуется классическая квадротерапия в качестве ЭТ первой линии (уровень доказательности: низкий, класс рекомендаций: сильный).

В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину выбор терапии должен быть основан на показателях распространенности резистентности к метронидазолу и двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу. В географических районах, где резистентность к метронидазолу минимальна (например, в Японии), замена кларитромицина на метронидазол в тройной терапии до сих пор показывает достаточную эффективность ЭТ [32].

Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу (>15%) снижает эффективность всех висмутнесодержащих схем ЭТ [15]. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (15-40%), но с низкой или промежуточной резистентностью к метронидазолу (<40%) (большинство стран Центральной и Южной Европы, и США) четырехкомпонентная «одновременная» терапия без препаратов висмута, используемая в течение 14 дней, является эффективной, так как распространенность

двойственных резистентных штаммов всегда будет ниже 15% [38].

В регионах с высокой (>15%) двойной резистентностью к кларитромицину и метронидазолу квадротерапия с препаратами висмута является схемой выбора. В идеале, нужно избегать применения в схемах кларитромицина и рекомендовать использование альтернативных антибиотиков, для которых резистентность *H. pylori* в настоящий момент минимальна (например, амоксициллин, тетрациклин, фуразолидон, рифабутин) или ее можно успешно преодолеть путем увеличения дозы, интервала дозирования и длительности (например, для метронидазола). В Китае, стране с уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину 20-40%, а к метронидазолу более 60%, четырехкомпонентная терапия с применением ИПП, препаратов висмута, и двух антибиотиков (фуразолидон, тетрациклин, метронидазол и амоксициллин) продемонстрировала высокую эффективность (>90%) против резистентных штаммов *H. pylori* к метронидазолу, фторхинолонам и кларитромицину и в настоящее время рекомендуется как схема первой линии терапии [25].

Положение 5

Длительность ЭТ с использованием классической квадротерапии с препаратами висмута должна быть пролонгирована до 14 дней, в случае если отсутствуют локальные данные о приемлемой эффективности более коротких курсов (уровень доказательности: очень низкий, класс рекомендаций: слабый).

Комбинация ИПП, висмута, метронидазола и тетрациклина продолжительностью 10-14 дней позволяет добиваться высокой эрадикации даже в районах с высоким уровнем резистентности к метронидазолу. Недавние исследования, проведенные в различных регионах мира, продемонстрировали высокую эффективность 14-дневной висмут-содержащей квадротерапии (≥85%) [26, 35].

Положение 6

Резистентность к кларитромицину снижает эффективность тройной и последовательной схем ЭТ. Резистентность к метронидазолу снижает эффективность последовательной схемы ЭТ. Двойная резистентность как кларитромицину, так и метронидазолу, снижает эффективность последовательной, гибридной, а также квадротерапии без препаратов висмута (уровень доказательности: умеренный, класс рекомендаций: сильный).

Положение 7

В настоящее время квадротерапия без препаратов висмута (ИПП+амоксициллин+кларитромицин+м

етронидазол) (синоним: «одновременная» терапия) является наиболее эффективной схемой, позволяющей преодолеть резистентность к антибиотикам, в сравнении с другими схемами ЭТ, в которых используются четыре препарата (уровень доказательности: умеренный, класс рекомендаций: сильный).

Все висмутнесодержащие схемы ЭТ (квадротерапия без препаратов висмута («одновременная»), гибридная, тройная и последовательная) демонстрируют высокую эффективность против чувствительных штаммов *H. pylori* [15]. Несколько метаанализов продемонстрировали одинаковую эффективность квадротерапии без препаратов висмута, последовательной и гибридной схемы ЭТ [17, 18, 46]. Тем не менее, последовательная схема ЭТ требует смены препаратов через 5 дней, что может снизить compliance пациентов. В свою очередь эффективность гибридной терапии имеет существенные региональные отличия и требует дальнейшей валидации. Таким образом, квадротерапия без препаратов висмута представляется наиболее оптимальным вариантом ЭТ.

Положение 8

Длительность ЭТ с использованием квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» терапия) должна быть пролонгирована до 14 дней, в случае если отсутствуют локальные данные о приемлемой эффективности более коротких курсов (уровень доказательности: очень низкий, класс рекомендаций: слабый).

Несколько рандомизированных клинических исследований продемонстрировали более высокую эффективность 14-дневной квадротерапии без препаратов висмута в сравнении с менее длительными курсами [19, 21, 42]. Таким образом, пролонгация оправдана, хотя может увеличить частоту побочных явлений от ЭТ.

Положение 9

В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину тройная терапия рассматривается в качестве терапии первой линии и может назначаться эмпирически. Классическая квадротерапия с препаратами висмута является альтернативной (уровень доказательности: высокий, класс рекомендаций: сильный).

Положение 10

Использование высоких доз ИПП дважды в день увеличивает эффективность классической тройной схемы ЭТ. Назначение эзомепразола и рабепразола предпочтительно в Европе и Северной Америке в силу того, что в этих популяциях отмечается высо-

кий уровень распространенности фенотипа «быстрых метаболизаторов» ИПП (уровень доказательности: низкий, класс рекомендаций: слабый).

H. pylori как правило находится в нерепликативном состоянии, когда уровень pH в желудке низкий (3-6 ед.). С повышением уровня pH в желудке бактерия переходит в репликативное состояние и становится чувствительной для амоксициллина и кларитромицина [22]. Роль ИПП в схемах ЭТ подтверждается результатами нескольких метаанализов, демонстрирующих повышение эффективности эрадикации при удвоении дозы ИПП в тройной терапии [44, 45]. В свою очередь эффективность ИПП детерминирована полиморфизмами генов, оказывающих влияние на метаболизм этих препаратов (*CYP2C19*, *MDR1*) [27]. Метаболизм рабепразола и эзомепразола в минимальной степени зависит полиморфизма гена *CYP2C19*, что делает актуальным использование этих ИПП в схемах ЭТ в регионах с высоким уровнем распространенности фенотипа «быстрых метаболизаторов» ИПП (Европа и Северная Америка) [40].

Положение 11

Длительность ЭТ с использованием классической тройной терапии должна быть пролонгирована до 14 дней, в случае если отсутствуют локальные данные о приемлемой эффективности более коротких курсов (уровень доказательности: умеренный, класс рекомендаций: сильный).

Согласно нескольким метаанализам эффективность 14-дневной тройной терапии оказывает-ся выше по сравнению с 10 дневной, при этом разницы в частоте развития побочных явлений отмечено не было [5, 11]. Таким образом, это позволяет рекомендовать пролонгацию курса классической тройной терапии, актуальной для регионов с низким уровнем резистентности к кларитромицину.

Следующие положения консенсуса Маастрихт V демонстрируют дифференцированный подход к выбору конкретной схемы ЭТ в зависимости от региональных данных об антибиотикорезистентности микроорганизма. Базисными начальными схемами ЭТ являются протоколы первой линии, в случае их неудачи регламентируется переход на схемы второй линии без определения антибиотикорезистентности (рис. 3).

Индивидуальный подбор препаратов на основании результатов тестирования резистентности *H. pylori* к антибиотикам показан только в случае неудачи двух линий ЭТ. Детализация описанных протоколов ЭТ приведена в таблице 2.

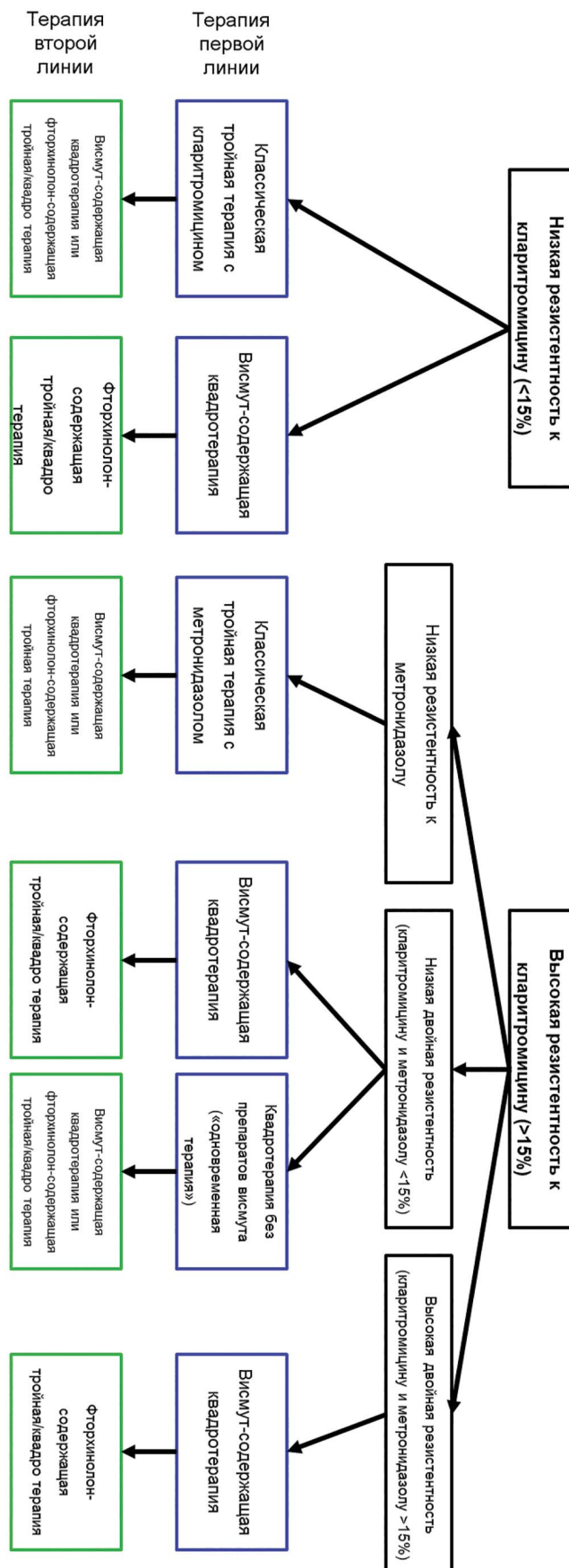


Рисунок 3. Схемы ЭТ инфекции *H. pylori*, регламентированные консенсусом Маастрихт V
Figure 3. Schemes of eradication therapy (ET) for *H. pylori* infection, regulated by consensus Maastricht V

Таблица 2. Детализация протоколов ЭТ
Table 2. Detailing of ET protocols

Название протокола ЭТ/ The name of the protocol of ET	Содержание протокола ЭТ/ The contents of the protocol of ET
Классическая тройная терапия с кларитромицином	ИПП+амоксциллин+кларитромицин
Классическая тройная терапия с метронидазолом	ИПП+амоксциллин+метронидазол
Висмут-содержащая квадротерапия (классическая квадротерапия с препаратами висмута)	ИПП+метронидазол+тетрациклин+препарат висмута
Квадротерапия без препаратов висмута («одновременная терапия»)	ИПП+амоксциллин+кларитромицин+метронидазол
Фторхинолон-содержащая тройная терапия	ИПП+амоксциллин+левофлоксацин/моксифлоксацин
Фторхинолон-содержащая квадротерапия	ИПП+ амоксциллин+левофлоксацин/моксифлоксацин+ препарат висмута
Последовательная терапия	ИПП+амоксциллин (первые 5 дней) и ИПП+ кларитромицин+метронидазол (последующие 5 дней)
Гибридная терапия	ИПП+амоксциллин (первые 5-7 дней) и ИПП+ амоксциллин+кларитромицин+метронидазол (последующие 5-7 дней)

Положение 12

В случае неэффективности классической квадротерапии с препаратами висмута рекомендуется применение фторхинолон-содержащей тройной/квадротерапии. В случае высокой резистентности к фторхинолонам комбинация препаратов висмута с другими антибиотиками включая рифабутин, может быть обоснованной (уровень доказательности: очень низкий, класс рекомендации: слабый).

Положение 13

В случае неэффективности классической тройной терапии рекомендуется классическая квадротерапия с препаратами висмута или фторхинолон-содержащая тройная/квадротерапия (уровень доказательности: низкий, класс рекомендации: слабый).

Положение 14

При неэффективности квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» терапия) рекомендуется или квадротерапия с препаратами висмута или фторхинолон-содержащая тройной/квадро терапия (уровень доказательности: очень низкий, класс рекомендации: слабый).

Положение 15

В случае неэффективности терапии второй линии показаны культуральные методы исследования или молекулярный анализ для определения чувствительности микроорганизма (уровень доказательности: очень низкий, класс рекомендации: слабый).

Положение 16

В случае неэффективности тройной терапии, включавшей кларитромицин и терапии второй линии (классическая квадротерапия с препаратами висмута) рекомендуется назначение фторхинолон-содержащих схем. В регионах с доказанной высокой резистентностью к фторхинолонам назначается комбинация препаратов висмута с различными антибиотиками или схемы, содержащие рифабутин (уровень доказательности: очень низкий, класс рекомендации: слабый).

Положение 17

После неэффективности терапии первой линии (тройной или квадротерапии без препаратов висмута) и терапии второй линии (фторхинолон-содержащие схемы) рекомендуется применение классической квадротерапии с препаратами висмута (уровень доказательности: очень низкий, класс рекомендации: слабый).

Положение 18

После неэффективности терапии первой (квадротерапия с препаратами висмута) и терапии второй линии (фторхинолон-содержащие схемы) рекомендуется использование тройной схемы с кларитромицином или квадротерапии без препаратов висмута. Комбинация препаратов висмута с другими антибиотиками может рассматриваться в качестве альтернативы (уровень доказательности: очень низкий, класс рекомендации: слабый).

Положение 19

У пациентов с лекарственной аллергией на антибиотики пенициллинового ряда, в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину, в качестве терапии первой линии может использоваться схема ИПП+кларитромицин+метронидазол. В регионах с высокой резистентностью штаммов к кларитромицину предпочтительнее применять квадротерапию с препаратами висмута (уровень доказательности: очень низкий, класс рекомендации: слабый).

Положение 20

«Терапия спасения»: фторхинолон-содержащие схемы назначаются эмпирически в качестве терапии второй линии в случае аллергии на антибиотики пенициллинового ряда (уровень доказательности: очень низкий, класс рекомендации: слабый).

Заключение

Таким образом, консенсус Маастрихт V актуализировал наши знания о рациональной диагностике и лечении инфекции *H. pylori*. При скрининге инфекции и контроле эрадикации приоритет следует отдавать неинвазивным методикам, таким как УДТ и иммуноферментный анализ кала. Контроль должен проводиться не раньше, чем через четыре недели после завершения ЭТ. ИПП должны быть отменены как минимум за две недели до диагностики инфекции *H. pylori*. Антибактериальные препараты и препараты висмута должны быть отменены как минимум за четыре недели до тестирования. Выбор схемы ЭТ основывается на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (включая двойную устойчивость к этим препаратам) в конкретном регионе мира. В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) тройная терапия рассматривается в качестве терапии первой линии и может назначаться эмпирически. Квадротерапия с препаратами висмута является альтернативной. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (>15%) рекомендуется применение классической квадротерапии или квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» терапия). В регионах с высоким показателем двойной резистентности как кларитромицину, так и метронидазолу, рекомендуется классическая квадротерапия в качестве ЭТ первой линии.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016, 256 с. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. *Helicobacter pylori* infection. М.: GEOTAR-Media; 2016, 256 p. [in Russian]
2. Abadi A.T., Kusters J.G. Management of *Helicobacter pylori* infections. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16(1): 94.
3. Atkinson N.S., Braden B. *Helicobacter Pylori* Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61(1): 19–24.
4. Burucoa C., Delchier J.C., Courillon-Mallet A. et al. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter* 2013; 18: 169–179.
5. Calvet X., García N., López T. et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxycillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 603–609.
6. Calvet X. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in the Proton Pump Inhibitor Era. *Gastroenterol Clin. North. Am.* 2015; 44(3): 507–518.
7. Chen H.N., Wang Z., Li X. et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016; 19: 166–175.
8. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol.* 2017 Feb; 112(2): 212–239.
9. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am.J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 1161–1181.
10. Ferwana M., Abdulmajeed I., Alhajiahmed A. et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World. J. Gastroenterol.* 2015; 21: 1305–1314.
11. Flores H.B., Salvana A., Ang E.L.R. et al. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2010; 138: S-340.
12. Gatta L., Vakili N., Ricci C. et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 823–829.
13. Gisbert J.P., Pajares J.M. Review article: ¹³C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—a critical review. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20: 1001–1017.
14. Gisbert J.P. *Helicobacter pylori*-related diseases. *Gastroenterol. Hepatol.* 2016 Sep; 39 Suppl 1: 36–46.
15. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12: 177–186.
16. Hartman D.J., Owens S.R. Are routine ancillary stains required to diagnose *Helicobacter* infection in gastric biopsy specimens? An institutional quality assurance review. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 255–60.
17. He L, Deng T, Luo H. Meta-analysis of sequential, concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Intern. Med.* 2015; 54: 703–710.

18. Kim J.S., Park S.M., Kim B.W. Sequential or concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 30: 1338–1345.
19. Kongchayanun C., Vilaichone R.K., Pornthisarn B. et al. Pilot studies to identify the optimum duration of concomitant *Helicobacter pylori* eradication therapy in Thailand. *Helicobacter* 2012; 17: 282–285.
20. Kuipers E.J. In through the out door: serology for atrophic gastritis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 15: 877–879.
21. Kwon B., Park E., Lee D. et al. Effectiveness of 5-day and 7-day quadruple 'concomitant' therapy regimen for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Helicobacter* 2011; 16(Suppl 1): 135.
22. Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2001; 15: 413–431.
23. Leodolter A., Domínguez-Muñoz J.E., von Arnim U. et al. Validity of a modified 13C-urea breath test for pre- and posttreatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 2100–2104.
24. Lim JH, Kim N, Lee HS, et al. Correlation between endoscopic and histological diagnoses of gastric intestinal metaplasia. *Gut Liver* 2013;7:41–50.
25. Liu W.Z., Xie Y., Cheng H. et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J. Dig. Dis.* 2013; 14: 211–221.
26. Lu H., Zhang W., Graham D.Y. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25: 1134–1140.
27. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavii Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied. Sci. J.* 2014; 30: 134–140.
28. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66(1): 6–30.
29. Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels — "ABC method". *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2011; 87(7): 405–414.
30. Moon S.W., Kim T.H. et al. United rapid urease test is superior than separate test in detecting *Helicobacter pylori* at the gastric antrum and body specimens. *Clin. Endosc.* 2012; 45: 392–396.
31. Morgan D.R., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. — 10th ed. 2015: 856–884.
32. Nishizawa T., Maekawa T., Watanabe N. et al. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015; 49: 468–471.
33. O'Connor A., Fischbach W., Gisbert J.P., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2016. *Helicobacter.* 2016; 21 Suppl 1: 55–61.
34. Price A.B. The Sydney system: histological division. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; 6: 209–222.
35. Rimbara E., Fischbach L.A., Graham D.Y. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 79–88.
36. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12(Suppl 2): 32–38.
37. Selgrad M., Meissle J., Bornschein J. et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25: 1257–1260.
38. Shiota S., Reddy R., Alsarraj A. et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male United States veterans. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13: 1616–1624.
39. Sugimoto M., Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 6400–6411.
40. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F. et al. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013; 8: e62162.
41. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V. et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 43: 514–533.
42. Treiber G., Wittig J., Ammon S. et al. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 153–160.
43. Vaira D., Vakil N., Menegatti M. et al. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 280–287.
44. Vallve M., Vergara M., Gisbert J.P. et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 1149–1156.
45. Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28: 868–877.
46. Wang B., Wang Y.H., Lv Z.F. et al. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015; 20: 79–88.
47. Wang J., Xu L., Shi R. et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011; 83: 253–260.
48. Watabe H., Mitsushima T., Yamaji Y. et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005; 54: 764–768.

A

Статья получена/Article received 09.02.2017 г.
 Принята к публикации/Adopted for publication
 20.02.2017 г.

В.В. Василенко, Д.Л. Виноградов*, А.С. Бурлакова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

IGG4-СОПРЯЖЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

V. Vasilenko, D. Vinogradov*, A. Burlakova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

IGG4-RELATED DISEASE: CONDITION OF THE PROBLEM

Резюме

Физиологическая роль IgG4 еще не до конца изучена. Известно, что они, как и другие антитела, участвуют в инактивации и удалении из организма веществ, идентифицированных иммунной системой, как чужеродные антигены. Также IgG4 реализуют эффекторные механизмы: связывание со специализированными иммунными клетками, осуществляющими после такого взаимодействия фагоцитоз чужеродных агентов или уничтожение зараженных клеток организма за счет зависимой от антител цитотоксичности. Мнения относительно способности IgG4 активировать комплемент зачастую противоречивы. Повышение концентрации иммуноглобулинов данного подкласса может свидетельствовать не только о развитии инфекционных и аллергических состояний, но и о наличии у пациента IgG4-сопряженной патологии. IgG4-сопряженная патология (IgG4-СП) — относительно недавно выделенная группа патологических состояний, и ее изучение становится все более актуальным. Это связано с тем, что она включает в себя состояния, которые ранее считались самостоятельными нозологическими единицами. В последние годы IgG4-СП диагностируется все чаще, так как получает все большее признание у медицинской общественности. Данный обзор включает новейшую информацию из последних зарубежных публикаций.

Ключевые слова: IgG4-сопряженная патология, IgG4-СП, лимфоплазмацитарная инфильтрация, фиброз

Для цитирования: В.В. Василенко, Д.Л. Виноградов, А.С. Бурлакова IGG4-СОПРЯЖЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(2): 95-106. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106

Abstract

The physiological role of IgG4 is poorly understood yet. It is known, that they, like other antibodies, are involved in the inactivation and removal of organism agent, which are identified as foreign antigens by immune system. IgG4 also release effector mechanisms: contact with the specialized immune cells, which perform phagocytosis foreign antigens or destruction of the infected cells by antibody-dependet cytotoxicity, after this interaction. Opinions about the ability to activate complement system are divided. The elevation concentration of that subclass immunoglobulins can be an indicator not only of development of infectious and allergic conditions, but also the presence of the IgG4-related disease in a patient's organism. IgG4-rd is a recently selected group of pathological conditions and it is becoming relevant to study. It is because they include the conditions, which have been thought to be separate nosology previously. In recent years IgG4 –RD has been diagnosed more often, because it has been increasingly being recognized in the medical community. This review includes the latest information from the latest foreign publication.

Key words: IgG4-related disease, IgG4-RD, lymphoplasmacytic infiltration, fibrosis

For citation: Vasilenko V., Vinogradov D., Burlakova A. IGG4-RELATED DISEASE: CONDITION OF THE PROBLEM. Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 95-106. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106

IgG4-СП — IgG4-сопряженная патология, Tregs — регуляторные Т-клетки, АИП — аутоиммунный панкреатит, ГН — гломерулонефрит, ИССХ — IgG4-сопряженный склерозирующий холангит, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит, ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

Введение

Иммуноглобулины G составляют 75% от общего количества циркулирующих антител, а все остальные классы иммуноглобулинов — суммарно около

25%. IgG продуцируются и накапливаются в организме в больших количествах, чем IgM. Кроме того, они обладают более высоким специфическим сродством к соответствующим детерминантам антигенов и образуют с ними более прочные иммунные

*Контакты/Contacts. E-mail: wind007@mail.ru

комплексы. IgG, как правило, являются основными факторами гуморального звена иммунной защиты, противодействующего развитию инфекционного процесса в организме. Наличие специфических иммуноглобулинов класса G, появившиеся у человека в результате перенесенной болезни или вакцинации, в большинстве случаев свидетельствует о формировании у него иммунитета к соответствующей инфекции.

Иммуноглобулины всех классов имеют одинаковые легкие цепи, но строение тяжелых цепей у них различается. У IgG существует 4 типа тяжелых цепей и, в зависимости от наличия той или иной из них, они подразделяются на 4 подкласса: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

Относительная концентрация IgG4 в сыворотке крови в норме ниже, чем других подклассов, и составляет всего 4%. Повышение концентрации данного подкласса встречается при различных бактериальных (хламидии, пилорический хеликобактер), вирусных (гепатит В, вирус Эпштейна-Барр) и паразитарных (эхинококкоз, аскаридоз, клонорхоз) инфекциях. Кроме того, количество IgG4 в сыворотке крови повышается при некоторых аллергических состояниях, в частности при атопических экземе и дерматите. Недавно опубликованные результаты исследований свидетельствуют о защитном механизме действия IgG4, препятствующем эффективному связыванию IgE с аллергеном [5].

В настоящее время проводится множество исследований по применению IgG4 в лечебных целях. Например, существуют препараты моноклональных антител, которые успешно используют в лечении таких заболеваний, как аллергические конъюнктивит и ринит. Механизм действия данных препаратов основан на нейтрализации человеческого эотаксина-1¹. Это приводит к угнетению его хемотактантной функции и подавлению миграции эозинофилов и других клеток, экспрессирующих CCR3 рецепторы, в очаг воспаления. На данный момент проводятся клинические испытания эффективности препаратов моноклональных антител (IgG4) в отношении таких заболеваний, как неспецифический язвенный колит, атопический дерматит и буллезный пемфигоид.

¹ Эотаксин-1 представляет собой белок, состоящий из 72 аминокислот, который может продуцироваться самыми разными клетками (в том числе эозинофилами, эпителиальными клетками, фибробластами, клетками эндотелия, Т-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами) после их активации провоспалительными медиаторами. Является активным лигандом рецептора 3 хемокина CC (CCR3), который постоянно экспрессируется на эозинофилах. В недавнем времени было показано, что CCR3 экспрессируется на базофилах и Т-хелперах 2 типа, что позволяет сделать предположение о том, что CCR3 может играть определенную роль в запуске и сохранении воспаления.

Повышение концентрации IgG4 обнаруживалось при многих болезнях и синдромах, которые теперь объединены в IgG4 — связанную патологию. Клинические исследования проводятся во многих странах, однако существует еще множество нерешенных вопросов относительно этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и прогноза IgG4-СП. В отечественной литературе проблема IgG4-СП неоднократно освещалась во многих публикациях, особенно в работах Седышева С.Х. и соавт. [7, 8], а также в публикации Лысенко Г.И. и соавт. [5]. Клинические случаи данного заболевания подробно описаны в публикациях Гаврилиной Н.С. и соавт. [2], и Винокуровой Л.В. и соавт. [4].

В данном обзоре за основу взята информация из зарубежных публикаций [23, 28]

Предпочтительным названием для подобного состояния является IgG4-сопряженная патология. Однако существует ряд других названий, описывающих суть патологии [32, 42]. Они включают:

- IgG4-связанное заболевание
- IgG4-связанное системное заболевание
- IgG4-синдром
- IgG4-ассоциированное заболевание
- IgG4-связанная склерозирующая болезнь
- IgG4-связанная системная склерозирующая болезнь
- IgG4-связанное аутоиммунное заболевание
- IgG4-позитивный мультиорганный лимфопролиферативный синдром
- Гипер-IgG4 болезнь
- Системный IgG4-связанный плазмоцитарный синдром
- Системный IgG4-связанный склерозирующий синдром
- Мультифокальный фибросклероз
- Мультифокальный идиопатический фибросклероз.

Описание и гистология

Главным критерием IgG4-СП является наличие лимфоплазмоцитарной инфильтрации ткани с преобладанием IgG4-положительных плазматических клеток и CD4+ Т-лимфоцитов, сопровождающейся фиброзом, облитерирующим флебитом и повышением уровня IgG4 в сыворотке крови [13]. У значительной части пациентов, примерно 40% в некоторых группах [57], концентрация IgG4 в сыворотке крови была в норме еще до начала терапии, несмотря на наличие типичных гистопатологических изменений в тканях [16]. Характерно улучшение состояния при проведении терапии глюкокортикоидами, особенно при небольших фиброзных изменениях в тканях [42].

Фиброз, ассоциированный с IgG4-СП, приобретает характерный вид «мраморного»² узора, в связи с появлением в ткани упорядоченных фибробластов и воспалительных клеток (рис. 1) [43]. Также в ткани присутствует умеренное количество эозинофилов.

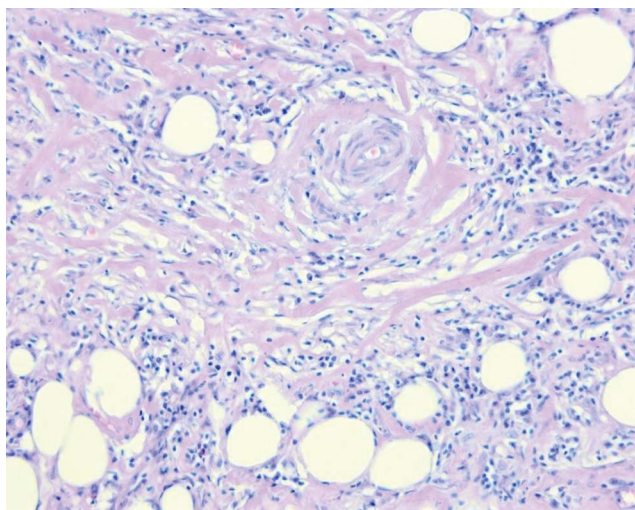


Рисунок 1. «Мраморный» фиброз и диффузная лимфоцитарная инфильтрация вокруг липоцитов и сосудов, формирование облитерирующего флебита.

Figure 1. The «storiform» fibrosis and diffuse lymphocytic infiltration around blood vessels and adipocytes, the formation of obliterating phlebitis.

Источник иллюстрации: Е.М. Пальцева и соавт. IgG4-связанный хронический периаортит с ретроперитонеальным фиброзом. Архив патологии. 2014;76(2): 32-35; <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/2/030004-1955201427>

Эпидемиология

IgG4-СП чаще встречается у мужчин пожилого и среднего возраста. Это в первую очередь справедливо для таких расстройств как аутоиммунный панкреатит (АИП), ретроперитонеальный фиброз, IgG4-сопряженный тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН). Тем не менее, распределение заболеваемости среди представителей разного пола несколько отличается при патологии органов головы и шеи. К примеру, IgG4-сопряженный сиалоаденит и IgG4-сопряженные псевдоопухоли орбиты в равной степени встречаются как у мужчин, так и у женщин [32,59].

В исследовании 114 пациентов, имеющих IgG4-СП, с ограниченным поражением одной области (голова и шея, торакальная, гепатопанкреатобилиарная и ретроперитонеальная) и с системным поражением

(более одной области), было проведено сравнение с учетом демографических и клинических признаков. В каждой группе пациенты были примерно одного возраста, от 59 до 68 лет (диапазон от 42 до 79) [59]. Во всех группах, кроме пациентов с поражением головы и шеи, были преимущественно мужчины (75-86%), но в группах с заболеванием головы и шеи болезнь распределялась практически поровну (48% мужчин).

Несмотря на имеющиеся данные, необходимо дальнейшее изучение эпидемиологии IgG4-СП. Первоначально возникали трудности в исследовании этой патологии из-за отсутствия четких данных, неполной номенклатуры и недостаточной осведомленности клинических специалистов и патологоанатомов о данном заболевании. Эти проблемы постепенно преодолеваются, что должно способствовать получению большего представления об эпидемиологии IgG4-СП.

Хотя IgG4-СП чаще встречается у мужчин, стадии болезни и тяжесть течения практически не различаются у представителей разного пола. В группе 125 пациентов с IgG4-СП, подтвержденной биопсией, число вовлеченных в патологический процесс органов, степень повышения сывороточного IgG4 и общее состояние организма аналогичны как у мужчин, так и у женщин [57].

Патогенез

Патогенез IgG4-СП мало изучен; по некоторым данным это аутоиммунное расстройство с аллергическим компонентом [43, 43]. Было высказано предположение, что IgG4 играют определенную роль в развитии толерантности к аллергенам и ответной реакции на некоторые инфекционные агенты, однако их физиологическое значение до конца не изучено. Аутоиммунность IgG4 не была доказана, и поэтому неясно, являются ли они патогенными [22]. Формирующийся консенсус свидетельствует, что IgG4-антитела не являются патогенными, скорее регулируют ответную реакцию организма на другой первичный процесс(ы) [36].

Признаки, позволившие предположить аутоиммунную природу, обнаруживаются при АИП и связаны со специфическим классом антигенов гистосовместимости II класса [43]. Кроме того, иногда можно выявить антинуклеарные антитела и антитела к лактоферрину и карбоангидразе II. Некоторые исследования показали возможное развитие иммунного ответа на антигены *Helicobacter pylori* (по механизму молекулярной мимикрии) [60]. Было выявлено отложение иммунных комплексов в поджелудочной железе, почках и некоторых других пораженных тканях [49]. Тем не менее, результаты исследований

² В некоторых отечественных источниках можно встретить термин «муароформный» фиброз: Циммерман Я.С. Аутоиммунный панкреатит — особая форма хронического панкреатита; РЖГГК. 2013; 23(3): 9-15.

оказались весьма противоречивыми, и нельзя дать четкого ответа на вопрос о роли аутоиммунных процессов в развитии АИП.

О наличии аллергической реакции свидетельствует повышение уровня цитокинов Th2 в пораженных тканях и повышение IgE в сыворотке крови. Кроме того, как указывалось выше, у многих пациентов с IgG4-СП можно обнаружить аллергический ринит и бронхиальную астму. В периферической крови увеличивается количество регуляторных Т-клеток (T_{regs}), в пораженных тканях увеличивается уровень цитокинов, производимых T_{regs} , включая интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста (TGF)–бета. Th2 цитокины, T_{regs} и ИЛ-10 участвуют в продукции IgG4 [10]. До 40% пациентов с IgG4-СП имеют эозинофилию периферической крови.

Клиническая картина

При IgG4-СП может поражаться один или несколько органов. Чаще встречаются пациенты с развитием очагового образования в пораженном органе (например, псевдоопухоль глазницы, почечная патология, напоминающая почечно-клеточную карциному, узловые образования в легких) или диффузного увеличения органа (например, поджелудочная железа) [32]. Поражение сразу нескольких органов встречается у 60-90% всех пациентов с IgG4-СП [42, 46]. Независимо от органа во всех поврежденных тканях можно обнаружить сходные патологические, серологические и клинические признаки.

Увеличение лимфатических узлов является частым явлением, симптомы астмы и аллергии встречаются примерно в 40% случаев. Зачастую в момент постановки диагноза пациенты чувствуют себя хорошо [13]. Правда, пациенты с полиорганной патологией до постановки верного диагноза в течение нескольких месяцев теряют в массе тела от 20 до 30 фунтов (около 9-14 кг).

Недавно обнаружено, что около 1/3 пациентов имеют различные симптомы сухости глаз и рта, артралгии, повышенную СОЭ, гипергаммаглобулинемию, невысокие титры ревматоидного фактора (РФ) и антинуклеарных антител [8].

Клиницисты также должны быть готовы, что IgG4-СП может имитировать аутоиммунные ревматические болезни, такие как системная красная волчанка, синдром Шегрена, гранулематоз Вегенера [48]. Можно заподозрить диагноз IgG4-СП при обнаружении гистологических признаков или при выявлении изменений на результатах радиологических исследований.

Проявления IgG4-СП

Ранее описывались состояния, которые являются проявлениями IgG4-СП. Номенклатура, если не указано иное, включает [32, 42]:

- АИП тип 1 (IgG4-сопряженный)
- IgG4-сопряженный склерозирующий холангит
- Болезнь Микулича (IgG4-сопряженный дакриoadенит и сиалоаденит)
- Склерозирующий сиалоаденит («опухоль Кюттнера», IgG4-сопряженная патология поднижнечелюстных желез)
- Воспалительная псевдоопухоль глазницы (IgG4-сопряженное воспаление орбиты или орбитальные воспалительная псевдоопухоль)
- Хронический склерозирующий дакриoadенит (увеличение слезной железы, IgG4-сопряженный дакриoadенит)
- Подгруппа пациентов с идиопатическим ретроперитонеальным фиброзом (болезнь Ормонда) и связанные заболевания (IgG4-сопряженный ретроперитонеальный фиброз, IgG4-сопряженный мезентерит)
- Хронический склерозирующий аортит и периаортит (IgG4-сопряженный аортит и периаортит)
- Тиреоидит Риделя (IgG4-сопряженное заболевание щитовидной железы)
- IgG4-сопряженный интерстициальный пневмонит и воспалительная псевдоопухоль легких (IgG4-сопряженное заболевание легких)
- IgG4-сопряженное почечное заболевание (в том числе тубулоинтерстициальный нефрит и мембранозный гломерулонефрит (ГН), вторичные по отношению к IgG4-СП)
- IgG4-сопряженный гипопизит
- IgG4-сопряженный пахименингит
- IgG4-сопряженная срединное деструктивное поражение⁵.

На данный момент изучается частота встречаемости различных проявлений заболевания и их комбинаций при системном поражении. В качестве примера, при исследовании пациентов с АИП были выявлены поражения других органов, в том числе лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов (в 80% случаев), поражение внепанкреатических сегментов желчных протоков (74%), слезных и слюнных желез (39%), гипотиреоз (22%), ретроперитонеальный фиброз (13%) [24]. Однако АИП был обнаружен только у 17% обследованных пациентов с IgG4-СП слезной, околоушной и поднижнечелюстной желез, также в этой группе были выявлены интерстициальный нефрит (17%) и интерстициальный пневмонит (9%).

⁵ Midline destructive lesion (MDL) — также известное как «летальная срединная гранулема», представляет собой фиброзно-деструктивный процесс, характеризующийся прогрессирующей эрозией носа, придаточных пазух и неба.

ЛИМФАДЕНОПАТИЯ

Бессимптомная IgG4-сопряженная генерализованная лимфаденопатия встречается у 80% пациентов с АИП [24]. Увеличение лимфатических узлов, как правило, совпадает с другими клиническими и лабораторными проявлениями синдрома, но также может являться начальным и единственным признаком болезни [45]. Для постановки диагноза IgG4-СП биопсия лимфатических узлов нецелесообразна, так как они редко подвергаются характерному фиброзу, а большое количество IgG4-положительных клеток можно обнаружить и при других заболеваниях. Поэтому для верификации диагноза необходимо проводить биопсию других органов.

В исследовании 114 пациентов с поражением различных органов лимфаденопатия встречалась в 41% случаев [60]. Иногда симптомы возникают из-за давления увеличенного лимфатического узла на окружающие ткани, отдельные узлы, как правило, не более 2 см в диаметре, но могут достигать и 5 см [45].

Как правило, в процесс вовлечены несколько групп лимфатических узлов; наиболее часто поражаются медиастинальные, грудные, внутрибрюшные и мышечные, что легко обнаруживается при сканировании с галлием-67 [44]. Лимфаденопатия, как правило, не прогрессирует, а сами узлы эластичные.

У пациентов с лимфаденопатией может быть обнаружено повышение уровня IgG4, сывороточных IgG и IgE, поликлональная гипергаммаглобулинемия и повышение скорости оседания эритроцитов.

Дифференциальную диагностику генерализованной лимфаденопатии проводят с такими состояниями как саркоидоз, мультицентрическая болезнь Кастлемана⁴, инфекционные заболевания (например, туберкулез), лимфомы или другие злокачественные новообразования. IgG4-сопряженная лимфаденопатия отличается от перечисленных заболеваний умеренным увеличением лимфатических узлов, гистологической картиной, отсутствием клинических признаков, и хорошей реакцией на терапию глюкокортикоидами [13]. У пациентов с двусторонней внутригрудной лимфаденопатией можно заподозрить саркоидоз.

⁴ Болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов) — редкое доброкачественное лимфопролиферативное заболевание с длительным бессимптомным течением, ассоциированное с широким спектром аутоиммунных и онкологических заболеваний и риском развития неходжкинской лимфомы. Мультицентрическая болезнь Кастлемана — редкий вариант БК. Клинически проявляется периферической лимфаденопатией и органомегалией (гепатоспленомегалия встречается в 63% случаев). Из других проявлений, позволяющих заподозрить МБК — лихорадка, похудение, болевой синдром, кожный зуд, одышка, диспептические расстройства. Диагноз ставится на основании специфической иммуногистохимической картины в пораженном лимфатическом узле.

АУТОИММУННЫЙ ПАНКРЕАТИТ

АИП тип 1 является самым типичным проявлением IgG4-СП. Распространенность его в Японии составляет 0,82 на 100 000 человек, но вероятно этот показатель значительно выше, так как признание это нозологической единицы началось относительно недавно [44]. На данный момент выделено 2 типа АИП; тип 1 — IgG4-сопряженный АИП, также обозначается как лимфоплазмозитарный склерозирующий панкреатит [46].

АИП встречается примерно у 2% пациентов с хроническим панкреатитом. Чаще всего он проявляется очаговым образованием в поджелудочной железе или безболезненной желтухой, и может ошибочно приниматься за злокачественный процесс. АИП типа 1 проявляется острым, рецидивирующим или хроническим панкреатитом, часто ассоциированным с сахарным диабетом. При использовании инструментальных методов диагностики обращает на себя внимание диффузное увеличение поджелудочной железы, ее «колбасовидная» структура, и обширный периферический отек. Эти особенности хорошо видны при компьютерной томографии органа. В большинстве случаев присутствуют и другие сопутствующие проявления IgG4-СП, например IgG4-сопряженный склерозирующий холангит, лимфаденопатия, вовлечение в процесс слюнных или слезных желез.

Дифференцировать АИП от карциномы поджелудочной железы иногда затруднительно из-за схожести клинических проявлений. При онкологическом заболевании в ткани поджелудочной железы также могут быть обнаружены IgG4-положительные плазматические клетки, хотя и в меньшей степени, чем при АИП. У некоторых пациентов с карциномой поджелудочной железы возможно повышение уровня сывороточного IgG4 (> 135 мг/дл), хотя он, как правило, менее чем в два раза превышает верхнюю границу референсного значения. Таким образом, при повышении содержания IgG4 в крови нельзя однозначно исключить злокачественное новообразование [41]. Ретроспективный анализ демонстрирует выполнение панкреатодуоденальных резекций у больных АИП в связи с подозрением на опухоль поджелудочной железы. В США, например, ретроспективно, по результатам гистологических исследований после резекции поджелудочной железы, АИП был выявлен в 10-11% случаев. Анализ данных зарубежных клиник и института хирургии имени А.В. Вишневского показал, что все резекции поджелудочной железы, выполненные по поводу АИП, сопровождались большей технической сложностью, кровопотерей, продолжительностью и большим числом осложнений по сравнению с операциями по поводу рака поджелудочной железы [4].

IgG4-СОПРЯЖЕННЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

IgG4-сопряженный склерозирующий холангит (ИССХ) является гепатобилиарным вариантом IgG4-СП и часто связан с АИП тип 1 (70%). Наиболее частые клинические симптомы при ИССХ — желтуха (77%), потеря веса (51%), умеренная абдоминальная боль (26%), стеаторея (15%) и вновь сформировавшийся диабет (8%) [3].

К сожалению, клиническое различие между первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и/или холангиокарциномой и ИССХ может быть затруднено. Биопсия ткани осуществляется при помощи эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и не всегда удается получить материал для определения гистологической картины [10].

При ИССХ может быть значительно повышен уровень IgG4 в сыворотке крови. На холангиограммах видны сегментарные стриктуры и стриктуры дистальных желчных протоков, в то время как при ПСХ определяются «бусо-подобные» стриктуры. Развитие патологических изменений в других органах и хорошая реакция на терапию глюкокортикоидами также позволяет заподозрить ИССХ [3].

В одном из исследований показано, что у пациентов с холангиокарциномой в отличие от пациентов с IgG4-сопряженным склерозирующим холангитом чаще обнаруживаются желтуха, увеличение поджелудочной железы и лимфатических узлов. Кроме того, у таких пациентов, как правило, более высокие концентрации билирубина и онкомаркера СА 19-9 в сыворотке крови [51].

ПОРАЖЕНИЕ СЛЮННЫХ И СЛЕЗНЫХ ЖЕЛЕЗ

Поражение слюнной железы является частым проявлением IgG4-СП. У пациентов это проявляется увеличением слезных и слюнных желез (околоушных и/или поднижнечелюстных) или односторонним или двусторонним склерозирующим сиалоаденитом поднижнечелюстных желез. Ранее эти состояния называли болезнью (или синдромом) Микулитца и опухолью Кюттнера соответственно, и ошибочно считали разновидностью синдрома Шегрена. У множества пациентов был описан синдром Шегрена ассоциированный с аутоиммунным панкреатитом, и, вероятно, это была IgG4-СП.

Было проведено исследование пациентов, которые по критериям попадали и под синдром Шегрена и под IgG4-СП. Повышение уровня IgG4 в сыворотке крови было обнаружено у 7,5% в когорте из 133 пациентов с ясно выраженными клинически-

ми признаками первичного синдрома Шегрена [39]. У пациентов с повышенным уровнем IgG4 отмечается высокая частота выявления клинических признаков IgG4-СП (аутоиммунный панкреатит, аутоиммунный холангит и интерстициальный нефрит), а также более низкие показатели антинуклеарных, anti-Ro/SSA и anti-La/SSB аутоантител. Кроме того у 2,3% пациентов при биопсии губных слюнных желез было обнаружено большое количество IgG4-положительных плазматических клеток. Вероятно, у большинства этих пациентов была IgG4-СП, а диагноз синдром Шегрена им поставили ошибочно.

Клинические признаки, которые характеризуют IgG4-сопряженный сиалоаденит и позволяют отличить его от синдрома Шегрена, включают [37]:

- Меньшее число пациентов с сухостью во рту, сухостью глаз или артралгиями (38%, 33% и 16% по сравнению с 87%, 94% и 48% соответственно). Несмотря на значительное увеличение слезных и слюнных желез, пациенты испытывают незначительную сухость глаз и сухость во рту
- Более высокая частота аллергического ринита и бронхиальной астмы (41% и 14% по сравнению с 7% и 3% соответственно)
- Более высокая частота АИП и интерстициального нефрита (17% и 17% по сравнению с 0% и 7% соответственно)
- Более низкие концентрации аутоантител, в том числе ревматоидного фактора, антинуклеарных антител, anti-SSA, anti-SSB (27%, 23%, 2% и 0% по сравнению с 87%, 90%, 100% и 100% соответственно).

Также было проведено исследование пациентов с IgG4-сопряженной патологией слезных желез (IgG4-сопряженный дакриoadенит) [47]. Характерно двустороннее поражение слезных желез, хотя начало заболевания может быть асинхронным. Гистологические и серологические результаты аналогичны тем, что наблюдаются при сиалоадените и других формах болезни.

По некоторым данным, IgG4-СП составляют от 25 до 50% от всех орбитальных псевдоопухолей, в том числе и тех, которые до определения IgG4-СП были диагностированы как доброкачественная лимфоидная гиперплазия. Также IgG4-СП признается как причина орбитального миозита (IgG4-сопряженный орбитальный миозит), который зачастую приводит к развитию экзофтальма у пациентов с данным заболеванием [40].

Нельзя определенно сказать предрасполагает ли IgG4-СП к развитию MALT-лимфомы или других лимфом придатков глаза. Было зарегистрировано несколько таких случаев, но необходимы дальнейшие исследования [52].

РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ И СВЯЗАННЫЕ С НИМ РАССТРОЙСТВА

Ретроперитонеальный фиброз является одной из наиболее часто встречающихся форм IgG4-СП. Результаты нескольких серий исследований позволяют предположить, что IgG4-СП является причиной большинства случаев ретроперитонеального фиброза, который ранее рассматривался как «идиопатический». По разным данным от 30 до 60 случаев ретроперитонеального фиброза является проявлением IgG4-СП. При данном заболевании разрастания фиброзной ткани с выраженным воспалительным инфильтратом наиболее часто обнаруживают в области брюшной аорты, подвздошных артерий, поджелудочной железы, мочеточников и почечных артерий. Клинически это проявляется компрессией различных анатомических структур разрастаниями фиброзной ткани [6]. В некоторых случаях эффективна терапия глюкокортикоидами. Постановка диагноза IgG4-СП может быть затруднена из-за обширных фиброзных изменений.

Во всех 14 случаях IgG4-сопряженного ретроперитонеального фиброза, собранных в одном обзоре, присутствует поражение других органов, в том числе поджелудочной железы (11 пациентов), слюнных желез (3 пациента), лимфатических узлов (2 пациента), в одном случае поражение гипофиза, и еще в одном случае медиастинальный периаортит [50]. Также описаны случаи изолированного IgG4-сопряженного ретроперитонеального фиброза.

Описаны случаи, когда IgG4-СП стала причиной развития склерозирующего мезентерита, склерозирующего медиастинита и мультифокального фибросклероза [25].

АОРТИТ И ПЕРИАОРТИТ

IgG4-СП была признана одной из причин неинфекционного аортита [50]. Среди пациентов, которым была проведена резекция участка аорты, в ретроспективных патологоанатомических исследованиях были выявлены больные с лимфоплазмочитарным аортитом, воспалительной аневризмой брюшного отдела аорты и брюшным периаортитом [31, 49, 50].

IgG4-сопряженный торакальный аортит. В течение 5 лет в североамериканской больнице проводилось исследование 638 пациентов, перенесших резекцию фрагмента аорты, трем из четырех пациентов с лимфоплазмочитарным аортитом на основании гистологии выставлен диагноз IgG4-СП [49]. Эти 3 пациента составили 9% из 33 случаев неинфекционного аортита и 0,5% от всех случаев резекций аорты. Эти три пациента были мужчинами в возрасте от 65 до 76 лет [50].

В больнице Японии также были выявлены 2 пациента (1,6%) с IgG4-сопряженным аортитом среди 120 больных, перенесших операцию на аорте [30]. В дополнение у 3 пациентов с атеросклеротическими изменениями, но без других проявлений IgG4-СП, были обнаружены аналогичные инфильтраты с IgG4-положительными плазматическими клетками. Следует ли пациентов с явными атеросклеротическими изменениями относить к группе пациентов с IgG4-СП окончательно не выяснено [30, 50].

IgG4-сопряженный абдоминальный аортит. По результатам исследования в медицинском центре Японии за период 15 лет, 4 из 10 пациентов с воспалительной аневризмой брюшной аорты страдают IgG4-СП, что подтверждается наличием инфильтрата с IgG4-положительными плазматическими клетками и повышением IgG4 в сыворотке крови [31]. Все пациенты в возрасте от 58 до 72 лет. Воспалительный абдоминальный аортит связан с ретроперитонеальным фиброзом [50].

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Были описаны два варианта поражения щитовидной железы: тиреоидит Риделя (IgG4-сопряженное заболевание щитовидной железы) и фиброзный тиреоидит Хашимото [34, 35].

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ

Было зафиксировано множество случаев IgG4-сопряженных заболеваний легких, которые могут протекать бессимптомно или проявляться кашлем, кровохарканием, одышкой, плевритом или болью за грудиной. Возможны псевдоопухоли и интерстициальная пневмония ассоциированные с АИП [60]. Может наблюдаться утолщение висцеральной и париетальной плевры, в пораженных тканях обнаруживаются лимфоплазмочитарные инфильтраты, обогащенные IgG4-положительными плазматическими клетками, с очагами характерного фиброза. При IgG4-СП облитерирующий артериит чаще встречается в легких, чем в других органах [59]. Были описаны четыре типа поражения легких:

- Твердый узелок
- Бронховаскулярный (с утолщением бронховаскулярных пучков и междольчатых перегородок)
- Альвеоларно-интерстициальный («сотовое» легкое, бронхоэктазы, симптом «матового стекла»)
- Образования округлой формы, затемнения в виде «матового стекла».

Значительные трудности представляет дифференциальная диагностика IgG4-СП с саркоидозом. Проводилось исследование пациентов с подозрением на саркоидоз, у которых были выявлены двусто-

роннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов и/или узелки в легких при КТ-исследовании грудной клетки. У некоторых пациентов обнаружены высокие уровни IgG4 в сыворотке крови, причем уровни бронхоальвеолярных IgG4, IgG4/IgG, IgG4/IgG3 у таких больных значительно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем сывороточного IgG4 [53].

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Описано множество случаев поражения почек у людей с IgG4-СП; чаще всего это тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН). Как правило, данная форма заболевания поражает мужчин среднего возраста и пожилых. Гистологические и лабораторные признаки аналогичны таковым при АИП. Имеют место очаговые поражения ткани, имитирующие злокачественные новообразования.

Из нескольких медицинских центров Японии собрали 153 человека с подозрением на IgG4-СП для ретроспективного исследования и обнаружили у 23 пациентов (15%) вторичный ТИН [45]. За исключением одного человека, все пациенты (96% с ТИН) имели и другие проявления IgG4-СП. К этим проявлениям относились: сиалоаденит (83%), лимфаденопатия (44%), АИП (39%), дакриoadенит (30%), поражения легких (26%), а также поражение других органов. Помимо ТИН у 3 из 23 пациентов был обнаружен умеренный мезангиопрлиферативный гломерулонефрит (ГН), в 1 случае были обнаружены мембранозная нефропатия и очаговая сегментарная интракапиллярная гиперклеточность.

Почечные нарушения были выявлены при нарушении функции органа и/или с помощью инструментальных методов: изменение почечного рисунка на КТ и усиленное поглощение почкой цитрата галлия на скинтиграфии.

У пациентов с IgG4-сопряженным ТИН была выраженная гипокомплементемия, уровни сывороточного C3 и C4 как при системной красной волчанке и смешанной криоглобулинемии [57]. Причина развития гипокомплементемии не совсем ясна, так как сам IgG4 связывается с компонентом плохо.

IgG4-сопряженная мембранозная нефропатия встречается намного реже чем ТИН. Иногда их можно обнаружить одновременно [9]. В исследовании 9 пациентов с IgG4-сопряженным мембранозным ГН у 5 выявлен IgG4-сопряженный ТИН, у 7 присутствовали другие проявления IgG4-СП [89]. Ни у одного из пациентов при биопсии не выявлено аутоантител к рецепторам фосфолипазы A2, хотя они определяются у всех пациентов с первичный мембранозным ГН.

ПОРАЖЕНИЕ ДРУГИХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Дополнительно было описано несколько случаев поражения других органов и тканей:

- Кожные заболевания, в том числе кожная псевдолимфома. Повреждения обычно проявляются на коже головы, лица, шеи и ушной раковины [14].
- IgG4-сопряженные поражения печени, напоминающие аутоиммунный гепатит и воспалительную псевдоопухоль печени [56].
- Лимфоплазмочитарный гастрит, связанный с аутоиммунным панкреатитом [54].
- Склерозирующий мастит и воспалительные псевдоопухоли молочной железы [12].
- Поражения ЦНС, гипопитуитаризм, ассоциированный с IgG4-сопряженным повреждением гипофиза, наиболее частое проявление — пахименингит [27].
- Простатит [55].
- Констриктивный перикардит [32].
- Нозофарингеальные заболевания [21].
- Срединное деструктивное поражение [17]

Диагностика

Диагностика IgG4-СП основана на гистопатологических и иммуногистохимических результатах биопсии. Они включают в себя: лимфоплазмочитарную инфильтрацию ткани, в основном IgG4-положительными плазматическими клетками и лимфоцитами, очаги фиброза с характерным узором и облитерирующий флебит. Можно выявить умеренную эозинофилию. В обязательном порядке измеряют уровень сывороточных IgG4, хотя их повышение не всегда является диагностическим критерием IgG4-СП. Гистопатологические и иммуногистохимические особенности IgG4-СП схожи во всех пораженных органах и тканях.

Показания к диагностике — проведение мероприятий по диагностике IgG4-СП целесообразно при клинической картине поражения органов, характерного для IgG4-СП.

Пациенты имеют повышенный риск наличия IgG4-СП, при любом из следующих условий:

- Панкреатит неизвестной этиологии
- Склерозирующий холангит
- Двустороннее увеличение слюнных и/или слезных желез
- Ретроперитонеальный фиброз
- Орбитальная псевдоопухоль или экзофтальм.

Вероятность того, что у пациента IgG4-СП при наличии хотя бы одного из этих условий значительно повышается, если, кроме того, повышен уровень сывороточного IgG4, имеются симптомы аллергии и/или в организме выявляются другие фиброзные процессы.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Биопсия ткани. Выбор процедуры зависит от конкретного пораженного органа и доступности патологического очага. В основном применяют сердцевинную биопсию⁵, тонкоигольная аспирационная биопсия не может обеспечить достаточного количества ткани [13, 59]. При наличии нетипичных патоморфологических и клинических признаков, совместимых с IgG4-СП, биопсия других органов, не проводится, особенно при положительном эффекте терапии глюкокортикоидами.

Сывороточный IgG4. В исследовании 114 пациентов, у 86% было выявлено увеличение уровня IgG4 в сыворотке крови (> 135 мг/дл) [59]. Степень повышения IgG4 не коррелирует со степенью активности процесса. Однако, увеличение титров IgG4, позволяет заподозрить у пациента IgG4-СП. Концентрация данных иммуноглобулинов увеличивается при вовлечении в патологический процесс большего числа органов, и уменьшается при терапии глюкокортикоидами [13, 29].

В одном учреждении в течение 10 лет (с 2001 по 2011г.г.) проводилось исследование по измерению концентрации IgG4 в сыворотке крови [14]. В течение этого времени у 190 пациентов были повышены концентрации сывороточного IgG4 (> 135 мг/дл). Для сравнения были отобраны еще 190 человек с нормальными показателями IgG4. Исследование показало:

- В группе из 72 пациентов с диагностированной или предполагаемой IgG4-СП 65 имели высокие концентрации сывороточного IgG4 (в среднем: 405 мг/дл; диапазон: 140-2000 мг/дл). Диагностическая чувствительность — 90%.
- Среди 308 испытуемых без IgG4-СП, у 125 пациентов были повышены уровни IgG4 (в среднем: 234 мг/дл, диапазон: 135-1180 мг/дл), у 183 нормальные уровни иммуноглобулина. Диагностическая специфичность — 60%.
- Прогностическая ценность отрицательных результатов анализа на концентрацию сывороточного IgG4 составила 96%, прогностическая ценность положительных результатов лишь 34%.
- Увеличение верхней границы нормы вдвое повысило специфичность (91%), но снизило чувствительность до 35%. Анализ соотношения IgG4/IgG не улучшил диагностическую значимость исследования.

Плазмобласты крови как биомаркеры. Концентрация в сыворотке крови плазмобластов может быть более значимым биомаркером, чем концентрация IgG4, причем как для диагностики IgG4-СП, так и для определения активности процесса. У пациентов с IgG4-СП до начала лечения брали образцы крови,

в которых были обнаружены высокие уровни плазмобластов. Плазмобласты были обнаружены с помощью проточной цитометрии стробированием на клетках CD19low CD38+ CD20- CD27+ [38]. В исследовании принимали участие 37 нелеченных пациентов с IgG4-СП, в контрольной группе 35 человек, в том числе абсолютно здоровых ($n=14$) и с другими активными нелеченными воспалительными заболеваниями ($n=21$). У пациентов с IgG4-СП, даже при нормальных уровнях сывороточных IgG4, концентрация плазмобластов будет повышена. Поэтому их считают потенциально полезными биомаркерами для диагностики и оценки эффективности лечения. Необходимы дополнительные исследования плазмобластов, в частности, результаты исследования «IgG4+плазмобласты» могут оказаться полезными для оценки реакции клеток на лечение и для прогнозирования рецидивов заболевания.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

В соглашении межнациональной многопрофильной группы экспертов по IgG4-СП описаны рекомендации по диагностике и гистологические признаки, необходимые для постановки диагноза [20, 33]. Четкие диагностические критерии ранее были описаны только для АИП. Плотный лимфоплазмочитарный инфильтрат, характерный фиброз и облитерирующий флебит являются главными гистопатологическими критериями для постановки диагноза. Наличие в инфильтрате эозинофилов и IgG4-положительных плазматических клеток подтверждает диагноз IgG4-СП.

Количество IgG4-положительных плазматических клеток может отличаться в разных типах тканей. Подсчет IgG4-положительных клеток в ткани и коэффициента отношения IgG4 к IgG-положительным клеткам в диагностическом плане считают вторичным, по сравнению с гистопатологической картиной [13, 20, 32, 37, 59]. Как правило, для большинства тканей минимальный уровень IgG4-положительных клеток от 30 до 50 в 1 стандартном поле зрения. В некоторых органах и тканях, например почках и других органах, минимальный уровень IgG4-положительных клеток 10 в 1 стандартном поле зрения.

Диагноз не может основываться исключительно на количестве IgG4-положительных плазматических клеток, так как они могут встречаться и при других заболеваниях. Нельзя ставить диагноз на основании высокой концентрации сывороточного IgG4, данный показатель является ни достаточно чувствительным, ни достаточно специфическим для IgG4-СП. Поэтому для подтверждения диагноза, если есть возможность, необходимо провести биопсию пораженного органа. Определение концентрации плазмобластов, особенно «IgG4+плазмобласты», не является широкодоступным методом.

⁵ Сердцевинная биопсия (core-биопсия) — забор мягких тканей при помощи трепана с гарпунной системой.

Лечение

Оптимальное лечение IgG4-СП официально не утверждено. Имеет место консенсус по следующим пунктам [33]:

- Всем пациентам с симптомами активной IgG4-СП требуется лечение, некоторым в срочном порядке. Подгруппе пациентов с бессимптомным течением IgG4-СП также требуется лечение.
- Глюкокортикоиды являются препаратами выбора у всех пациентов с активной нелеченной IgG4-СП, при отсутствии противопоказаний.
- После успешного завершения курса индукционной терапии, следует продолжать прием препаратов в поддерживающих дозах.
- Повторное лечение глюкокортикоидами проводят пациентам с рецидивами в том случае, если после первого курса терапии была достигнута ремиссия. После рецидива, необходимо проводить стероид-сберегающую терапию для поддержания ремиссии.

Те же эксперты, которые согласились с приведенными выше решениями, разделились во мнении относительно следующего утверждения: «Некоторым пациентам необходимо начинать терапию с комбинации глюкокортикоидов и стероид-сберегающих препаратов. Потому что глюкокортикоидная монотерапия, в конечном счете, может оказаться неэффективной, а длительное применение этих препаратов, повышает риск развития тяжелых осложнений» [33]. Такое расхождение во мнениях в значительной степени отражается в практике лечения в различных странах, 80% (16 из 20) экспертов из Японии не согласны с ранним использованием второго средства, а 76% (13 из 17) экспертов из других регионов (Северная Америка, Европа, Корея, Китай) согласны.

Большинство пациентов реагируют на терапию в течение нескольких недель, как правило, наблюдается смягчение симптоматики, уменьшаются размеры очаговых образований либо самого увеличенного органа, улучшается его функция, и снижается уровень сывороточного IgG4. В некоторых случаях требуется несколько месяцев для достижения эффекта. Были зафиксированы случаи, когда пациенты слабо реагируют на терапию или не реагируют совсем. Предполагается, что пациенты, которые слабо реагируют на терапию, имеют более распространенные фиброзные изменения, но это не доказано.

Несколько типов лимфом были зарегистрированы у пациентов с IgG4-СП как в Японии, так и в США [43, 47, 52]. В ходе исследования в США, в котором участвовали 111 пациентов с IgG4-СП (91% с АИП), у 3 пациентов в течение 3-5 после постановки диагноза были обнаружены неходжкинские лимфомы [52].

В серии исследований 108 человек с IgG4-сопряженным панкреатитом, у 15 пациентов (14%)

были обнаружены 18 видов злокачественных новообразований; средний период наблюдения составил 3,3 года [26]. Наиболее распространенной патологией был рак желудка, также встречались злокачественные новообразования легких, простаты, толстой кишки, желчных протоков, щитовидной железы и неходжкинские лимфомы. Из 8 пациентов, которым делали биопсию новообразования перед началом лечения IgG4-сопряженного панкреатита глюкокортикоидами, у 6 в гистологическом препарате ткани опухоли были обнаружены инфильтраты с IgG4-положительными плазматическими клетками. Ни у одного из пациентов не наблюдалось рецидивов IgG4-сопряженного панкреатита после успешного лечения рака, в связи с этим решается вопрос о том, может ли у некоторых пациентов IgG4-СП протекать как неопластический синдром. Также сообщалось о нескольких случаях рака поджелудочной железы, карциномы слюнных протоков, аденокарциномы легких, мелкоклеточного рака легких, светлоклеточной саркомы желудочно-кишечного тракта [43]. Необходимы дальнейшие исследования для определения степени риска развития этих и других злокачественных новообразований.

Выводы и рекомендации

1. IgG4-СП получает все большее признание во врачебном сообществе; этиология ее неизвестна; чаще страдают люди среднего и пожилого возраста. Проявляется совокупностью нарушений, имеющих специфические патологические, серологические и клинические признаки. У одного пациента можно обнаружить несколько проявлений болезни, хотя ранее эти патологии считались не связанными между собой:

- Аутоиммунный панкреатит тип 1 и IgG4-сопряженный склерозирующий холангит
- Болезнь Микулича и склерозирующий сиалоаденит (опухоль Кюттнера), воспалительная псевдоопухоль орбиты и склерозирующий дакриoadенит
- Идиопатический ретроперитонеальный фиброз и связанные с ним патологии
- Хронический склерозирующий аортит и периаортит
- Тиреоидит Риделя и тиреоидит Хашимото
- IgG4-сопряженный интерстициальный пневмонит и воспалительные псевдоопухоли легких
- IgG4-сопряженное заболевание почек, особенно ТИН

2. Признаками IgG4-СП являются лимфоплазматическая инфильтрация ткани, преимущественно IgG4-положительными плазматическими клетками и лимфоцитами, фиброз, облитерирующий фибрит, зачастую повышение концентрации сывороточного IgG4. У пациентов часто обнаруживается образование в пораженном органе или диффузное увеличение органа. Часто выявляется увеличение

лимфатических узлов, симптомы астмы и аллергии. Характерна хорошая терапевтическая реакция на глюкокортикоиды.

3. Диагноз IgG4-СП выставляется по характерным гистопатологическим результатам биопсии. Уровень сывороточного IgG4 должен быть изменен; в отдельных случаях повышение концентрации иммуноглобулина в крови является полезным для диагностики, но не является диагностическим критерием. Поражение других органов при IgG4-СП можно обнаружить при тщательном сборе анамнеза, объективном обследовании, при использовании рутинных лабораторных анализов и инструментальных методов исследования.

4. Рекомендуется начинать лечение с глюкокортикоидов.

5. Течение болезни и прогноз до конца не изучены. Иногда можно наблюдать спонтанные улучшения, но без лечения болезнь часто рецидивирует.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References

1. Винокурова Л. В., Дубцова Е. А., Быстровская Е. В. и др. Трудности диагностики и критерии ремиссии при аутоиммунном панкреатите, ЭИКГ. 2012; 7: 80-84.
Vinokurova L.V., Dubtsova E.A., Byistrovskaya E.V. et al. Diagnostic challenges and remission criterion autoimmune pancreatitis, Experimental and Clinical Gastroenterology. 2012; 7: 80-84 [in Russian].
2. Гаврилина Н.С., Седова Г.А., Косюра С.Д., и др. Аутоиммунный панкреатит, Архивъ внутренней медицины. 2014; 3: 22-27.
Gavrilina N.S., Sedova G.A., Kosiura S.D. et al. Autoimmune pancreatitis, Archives of Internal Medicine. 2014; 3: 22-27 [in Russian].
3. Ильченко А.А. IgG4-ассоциированные заболевания органов пищеварения — новая проблема в гастроэнтерологии. ЭИКГ. 2009; 4: 58-70.
Il'chenko A.A. IgG4-related diseases of digestive system — a new problem in gastroenterology, Experimental and Clinical Gastroenterology. 2009; 4: 58-70 [in Russian].
4. Лысенко Г.И., Химион Л.В., Гармиш Е.А. и др. «Новости медицины. IgG4-связанное заболевание», Украинский ревматологический журнал. 2013; 2(52): 8-13 <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/5579/novosti-mediciny-igg4-associirovanoe-zabolevanie> (2013)
Lysenko G.I., Himion L.V., Garmish E.A. et al. New in medicine. IgG4-related disease, Ukrainian Journal of Rheumatology, 2013; 2(52): 8-13
5. Офицеров В.И. «Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике» Закрытое акционерное общество «Вектор-Бест», Кольцово. 2005; с. 19.
Ofitserov V.I. «Subclasses of immunoglobulin G: the possibility of using in diagnostic practice», Closed corporation «Vector-Best», Koltsovo. 2005; p.19 [in Russian].
6. Пальцева Е.М. Должанский О.В. Морозова М.М. и др. IgG4-связанный хронический периаортит с ретроперитонеальным фиброзом. Архив патологии. 2014; 2 (76): 32-35.
Paltseva E.M., Dolzhansky O.V., Morozov M.M., et al. IgG4-related chronic periaortitis with retroperitoneal fibrosis. Arkhiv Patologii. 2014; 2 (76): 32-35 [in Russian].
7. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М. Диагностика новой нозологической группы: IgG4-ассоциированное системное заболевание. Научно-практическая ревматология. Сборник материалов II конгресса ревматологов России, 26–29 апреля 2011. Ярославль, с. 70.
Syedyshev S.H., Vasiliev V.I., Kovrigina A.M. Diagnosis of a new nosological group: IgG4-associated systemic disease. Nuchno-prakticheskaya revmatologiya. The collection of materials II Congress of Rheumatology Russia, April 26-29, 2011. Yaroslavl, p. 70 [in Russian].
8. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М., Насонов Е.Л. «IgG4-связанное системное заболевание. Современный взгляд на «старые» болезни». Научно-практическая ревматология. 2012; 5 (54): 64-72.
Syedyshev S.H., V.I. Vasiliev, A.M. Kovrigina, E.L. Nasonov «IgG4-related systemic disease. The modern view of "old" disease. " Nuchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012; 5 (54):64-72 [in Russian].
<http://cyberleninka.ru/article/n/igg4-svyazannoe-sistemnoe-zabolevanie-sovremennyy-vzglyad-na-starye-bolezni#ixzz4AtxS3d5O>
9. Alexander M.P., Larsen C.P., Gibson I.W. et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. Kidney Int. 2013; 83: 455.
10. Björnsson E. Immunoglobulin G4-associated cholangitis. Curr. Opin. Gastroenterol. 2008; 24: 389.
11. Carruthers M.N., Khosroshahi A., Augustin T. et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. Ann. Rheum. Dis. 2015; 74:14.
12. Cheuk W., Chan A.C., Lam W.L. et al. IgG4-related sclerosing mastitis: description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. Am. J. Surg. Pathol. 2009; 33: 105.
13. Cheuk W., Chan J.K. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. Adv. Anat. Pathol. 2010; 17: 303.
14. Cheuk W., Lee K.C., Chong L.Y. et al. IgG4-related Sclerosing disease: a potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma. Am. J. Surg. Pathol. 2009; 33: 1713.
15. Cheuk W., Yuen H.K., Chu S.Y., et al. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. Am. J. Surg. Pathol. 2008; 32: 671.
16. Deheragoda M.G., Church N.I., Rodriguez-Justo M. et al. The use of immunoglobulin g4 immunostaining in diagnosing pancreatic and extrapancreatic involvement in autoimmune pancreatitis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 5: 1229.
17. Della-Torre E., Mattoo H., Mahajan V.S. et al. IgG4-related midline destructive lesion. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73: 1434.
18. Della Torre E., Mattoo H., Mahajan V.S. et al. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. Allergy. 2014; 69: 269.
19. Deshpande V., Chicano S., Finkelberg D. et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. Am. J. Surg. Pathol. 2006; 30: 1537.
20. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K. et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod. Pathol. 2012; 25: 1181.
21. Fatemi G., Fang M.A. IgG4-related pharyngitis-an addition to the nomenclature of IgG4-related disease: comment on the article by Stone et al. Arthritis Rheum. 2013; 65: 2217.
22. Fragoulis G.E., Moutsopoulos H.M. IgG4 syndrome: old disease, new perspective. J. Rheumatol. 2010; 37: 1369.

23. Haralampos M. Moutsopoulos, MD, FACP, FRCP, Master ACR George E. Fragoulis, MD John H. Stone, MD, MPH «Overview of IgG4-related disease» <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-igg4-related-disease>
24. Hamano H., Arakura N., Muraki T. et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2006; 41: 1197.
25. Hamed G., Tsushima K., Yasuo M. et al. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* 2007; 12: 455.
26. Inoue D., Yoshida K., Yoneda N. et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e680.
27. Joshi D., Jager R., Hurel S. et al. Cerebral involvement in IgG4-related disease. *Clin. Med.* 2015; 15: 130.
28. Dr. Terumi Kamisawa, MD, Prof. Yoh. Zen, MD, Prof. Shiv. Pillai, MBBS, Dr Prof. John H. Stone, MD «IgG4-related disease» [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(14\)60720-0.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(14)60720-0.pdf)
29. Kamisawa T., Okamoto A., Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas.* 2005; 31: 28.
30. Kasashima S., Zen Y., Kawashima A. et al. A clinicopathologic study of immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the thoracic aorta. *J. Vasc. Surg.* 2010; 52: 1587.
31. Kasashima S., Zen Y., Kawashima A. et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4-related periaortitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32: 197.
32. Khosroshahi A., Stone J.H. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 57.
33. Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L. et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 1688.
34. Li Y., Nishihara E., Hirokawa M. et al. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 1309.
35. Li Y., Nishihara E., Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 102.
36. Mahajan V.S., Mattoo H., Deshpande V. et al. IgG4-related disease. *Annu. Rev. Pathol.* 2014; 9: 315.
37. Masaki Y., Sugai S., Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 1380.
38. Mattoo H., Mahajan V.S., Della-Torre E. et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 679.
39. Mavragani C.P., Fragoulis G.E., Rontogianni D. et al. Elevated IgG4 serum levels among primary Sjögren's syndrome patients: do they unmask underlying IgG4-related disease? *Arthritis Care. Res. (Hoboken)* 2014; 66: 773.
40. Mehta M., Jakobiec F., Fay A. Idiopathic fibroinflammatory disease of the face, eyelids, and periorbital membrane with immunoglobulin G4-positive plasma cells. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133: 1251.
41. Nishimori I., Tamakoshi A., Otsuki M., Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J. Gastroenterol.* 2007; 42 Suppl 18: 6.
42. Okazaki K., Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51:1.
43. Ota M., Katsuyama Y., Hamano H. et al. Two critical genes (HLA-DRB1 and ABCF1) in the HLA region are associated with the susceptibility to autoimmune pancreatitis. *Immunogenetics.* 2007; 59: 45.
44. Saegusa H., Momose M., Kawa S. et al. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2003; 27: 20.
45. Saeki T., Nishi S., Imai N. et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 78: 1016.
46. Sah R.P., Chari S.T., Pannala R. et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010; 139: 140.
47. Sato Y., Ohshima K., Ichimura K. et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol. Int.* 2008; 58: 465.
48. Soliotis F., Mavragani C.P., Plastiras S.C. et al. IgG4-related disease: a rheumatologist's perspective. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2014; 32: 724.
49. Stone J.H., Khosroshahi A., Deshpande V., Stone J.R. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytoidaortitis cases. *Arthritis Care. Res. (Hoboken).* 2010; 62: 316.
50. Stone J.R. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 88.
51. Tabata T., Kamisawa T., Hara S. et al. Differentiating immunoglobulin g4-related sclerosing cholangitis from hilarcholangiocarcinoma. *Gut. Liver.* 2013; 7: 234.
52. Takahashi N., Ghazale A.H., Smyrk T.C. et al. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas.* 2009; 38: 523.
53. Tsushima K., Yokoyama T., Kawa S. et al. Elevated IgG4 levels in patients demonstrating sarcoidosis-like radiologic findings. *Medicine (Baltimore).* 2011; 90: 194.
54. Uehara T., Hamano H., Kawa S. et al. Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34: 1241.
55. Uehara T., Hamano H., Kawakami M. et al. Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity. *Pathol. Int.* 2008; 58: 118.
56. Umemura T., Zen Y., Hamano H. et al. IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut.* 2007; 56: 1471.
57. Wallace Z.S., Deshpande V., Mattoo H. et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 :2466.
58. Zen Y., Inoue D., Kitao A. et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33: 1886.
59. Zen Y., Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34: 1812.
60. Zen Y., Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 114.



Статья получена/Article received 01.12.2016 г.
 Принята к публикации/ Adopted for publication
 07.03.2017 г.

К. Махамат¹, Д.А. Медведев¹, В.П. Ефимова²,
А.Ф. Сафарова*¹, Ж.Д. Кобалава¹

¹ — Российский университет дружбы народов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Москва, Россия

² — ГБУЗ города Москвы «ГКБ №64» ДЗ города Москвы, отделение функциональной и ультразвуковой диагностики, Москва, Россия

ХАРАКТЕРИСТИКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА БЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

K. Mahamat¹, D.A. Medvedev¹, V.P. Efimova², A.F. Safarova*¹, Z.D. Kobalava¹

¹ — RUDN University, Department of internal Medicine, Moscow, Russia

² — Clinical Hospital №64 City Health Department, Department of functional and ultrasound diagnostic, Moscow, Russia

SUBCLINICAL MYOCARDIAL INJURY OF YOUNG PATIENTS WITH TYPE1 DIABETES MELLITUS WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASE

Резюме

Цель: изучить влияние СД 1 типа на структурное и функциональное состояние левого желудочка у молодых пациентов без клиники поражения сердечно-сосудистой системы. В одномоментное исследование включены 71 пациент с СД 1 типа без ИБС. Средний возраст пациентов 28,7 лет, 57% мужчин, уровень гликированного гемоглобина 9,9%, ИМТ 23,4 кг/м², продолжительность диабета 6,84 лет [0,5; 24], NT-proBNP 62,62 пг/мл, ФВ ЛЖ 61,7%. Всем пациентам был проведен тредмил-тест с целью исключения коронарной патологии. ЭхоКГ исследование включало стандартное исследование с определением ФВ (Simpson method) и продольной систолической функции левого желудочка (GLS) с помощью метода спекл-трекинг (VIVID 7, GE). Субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ, определяемая как GLS <20%, наблюдалась у 63,3% (45/71). Нарушение диастолической функции ЛЖ по типу замедленная релаксация отмечалось у 5,6 (4/45) пациентов СД 1 типа с GLS <20%. Выявлена взаимосвязь для СКФ и GLS (χ^2 12,9, $p < 0,05$, $r = 0,62$). При этом относительный риск снижения GLS при СКФ <90 мл/мин /1,73 м² увеличивался в 2,8 раза (95% ДИ: 1,4;3,2), а при СКФ < 60 мл/мин /1,73 м² — в 3,4 раза (95% ДИ: 2,3;4,6). Таким образом, ранним маркером субклинического поражения сердца у молодых пациентов СД 1 типа без ИБС является снижение глобальной продольной систолической функции. Также выявлена ассоциация СКФ <90 мл/мин/1,73 м² со снижением продольной систолической функцией ЛЖ.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, продольная систолическая функция ЛЖ, спекл-трекинг

Для цитирования: Махамат К., Медведев Д.А., Ефимова В.П., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. ХАРАКТЕРИСТИКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА БЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(2): 107-114. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-107-114

Abstract

The aim: to study the impact of Type1 Diabetes mellitus (DM) on systolic function of left ventricle (LV) of young patients without cardiovascular disease (CVD) and identify factors associated with dysfunction of global longitudinal systolic deformation. Young patients with Type1 DM (N=71) and without CVD were included in the study. Mean age was 28,7 years, 57% men, glycated hemoglobin 9,9%, body mass index 23,4 kg/m², and diabetes duration 6,84 [0,5; 24], NT-proBNP 62,62 pg/ml, LV EF 61,7%. Treadmill test was conducted to all patients in order to exclude coronary disease.

*Контакты/Contacts. E-mail: aytensaf@mail.ru

EchoCG examination including analysis of global longitudinal systolic deformation by two-dimensional image. Subclinical systolic dysfunction, that is defined as GLS<20%, was observed in 63,3% cases. Left ventricle diastolic dysfunction with slow relaxation (Type1) was observed in 5,6% patients with Type1 DM and GLS<20%. The correlation was found for GFR and GLS (χ^2 12,9, $p<0,05$, $r=0,62$). At the same time the relative risk of GLS decreasing with GFR<90ml/min/1,73m² increased in 2,8 (OR 2,8; 95% CI: 1,4;3,2; $p<0,001$), with GFR<60ml/min/1,73m² increased in 3,4 (OR 3,4; 95% CI: 2,3; 4,6; $p<0,001$). Conclusions: Global longitudinal systolic LV myocardial deformation is a sensitive marker of subclinical myocardial injury of young patients with Type1 DM without CVD.

Key words: Type1 Diabetes mellitus, global longitudinal systolic function LV, speckle-tracking

For citation: Mahamat K., Medvedev D.A., Efimova V.P., Safarova A.F., Kobalava Z.D. SUBCLINICAL MYOCARDIAL INJURY OF YOUNG PATIENTS WITH TYPE1 DIABETES MELLITUS WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASE. Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 107-114. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-107-114

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-107-114

КМП — кардиомиопатия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса

Введение

Сахарный диабет (СД) считается одной из основных причин развития сердечной недостаточности (СН), несмотря на отсутствие ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии даже у больных с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка. Патологические изменения со стороны сердечной мышцы, возникающие при СД, расцениваются как диабетическая кардиомиопатия (КМП) [2, 19, 23, 24].

Несмотря на то, что патогенез диабетической кардиомиопатии многофакторный, точная причина остается неизвестной. Важную роль в этиологии этого состояния играют гипергликемия и гиперинсулинемия, которые приводят к изменениям в метаболизме кетоновых тел, увеличению апоптоза, активации ренин-ангиотензиновой системы, отклонению в метаболизме меди, автономной нейропатии, дефекту стволовых клеток и увеличению окислительного стресса. Эти процессы создают патогенетические условия для изменения сердечной мышцы и могут привести к развитию миокардиального фиброза [20].

В настоящее время активно обсуждается, какие же ранние функциональные и структурные изменения сердца возникают при диабетической кардиомиопатии. По данным ряда исследований выявлено, что ранним маркером поражения сердца является диастолическая дисфункция левого желудочка [5, 7, 17], кроме того установлена ее прогностическая роль. С другой стороны, недавние исследования [25] показали, что у пациентов с СД с сохранной ФВ без ишемической болезни первым маркером доклинической формы диабетической КМП является нарушение продольной систолической функции левого желудочка в отсутствии нарушения диастолической функции.

Однако какие именно факторы ассоциированы с клиническими признаками нарушения продольной систолической функции левого желудочка у бессимптомных больных СД с сохранной ФВ, остается до конца не изученным.

Цель исследования

Изучить влияние СД 1 типа на структурное и функциональное состояние левого желудочка у молодых пациентов без клиники поражения сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы исследования

В одномоментное исследование были включены пациенты молодого возраста с верифицированным диагнозом СД 1 типа (N=71), поступившие в терапевтическое отделение ГКБ №64 в период с 2015 по 2016 гг. (табл.1). Не включали пациентов с ФВ ЛЖ <50%, СД 2 типа, ИБС, АД > 180/100 мм рт. ст., фибрилляцией предсердий, врожденными пороками сердца, полной блокадой левой ножки пучка Гиса, неадекватным акустическим окном при эхокардиографии. Всем пациентам была проведена проба с физической нагрузкой (тредмил-тест) с целью исключения коронарной патологии, а также обязательное и расширенное обследование крови и мочи (дополнительно NT-proBNP, HbA1c). Для оценки альбуминурии определяли отношение альбумин/креатинин, согласно Национальным рекомендациям по ХБП. Диагноз нефропатии был определен при альбуминурии ≥ 30 мг/сут и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [1]. Наличие у ряда пациентов диабетической ангиопатии, нейропатии и ретинопатии было установлено при обследовании соответствующих специалистов.

Для оценки структурно-функционального состояния сердца выполняли запись стандартной ЭКГ в 12-ти отведениях (Shiller) и ЭхоКГ исследование на экспертном УЗ-аппарате VIVID 7 Dimension, GE. Стандартные измерения левого желудочка были получены в соответствии с рекомендациями [18]. Нормальными значениями ИММЛЖ считали <115 г/м² у мужчин и <95 г/м² у женщин. Объемы левого желудочка и ФВ были рассчитаны с использованием модифицированного бипланового метода по Симпсону. У всех пациентов оценивали дефор-

мацию миокарда в 18 сегментах из трех стандартных апикальных позиций на глубине 12-14 см и средней частоты кадров 67 ± 8 кадров/сек. с помощью метода спекл-трекинг (Speckle tracking) ЭхоКГ. Значения глобальной продольной систолической функции (GLS) $<20\%$ расценивались как субклиническое поражение систолической функции левого желудочка [18]. Скорость ранней диастолической (Е) и предсердной волны (А) и время замедления Е-волны (DT) были измерены с использованием импульсно-волнового доплера из апикальной четырёхкамерной позиции. Для определения и уточнения типа диастолической дисфункции применяли метод тканевой доплерографии с помощью расчёта амплитуды движения фиброзного кольца митрального клапана, а также учитывался объём левого предсердия.

Исследование одобрено ЛЭК ГБУЗ города Москвы «ГКБ №64» ДЗ города Москвы». Обследование проводилось на основе информированного согласия больного.

Статистический анализ результатов проводили с помощью прикладного пакета программ Statistica 8.0. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). О различиях качественных признаков судили по критерию χ^2 . Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия статических величин и корреляционные связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследован 71 пациент с СД 1 типа в возрасте от 18 до 44 лет, с длительностью заболевания от шести месяцев до 24 лет (табл. 1). Уровень гликированного гемоглобина HbA1c при поступлении лишь у 23 (32,4%) пациентов был в пределах целевых значений. Обращал внимание высокий уровень СРБ у 66 (93%) у пациентов СД 1 типа.

Учитывая высокий риск поражения почек при сахарном диабете, для выявления нарушения их функции пациенты были распределены по уровню СКФ и уровню альбуминурии (альбумин/креатинин) согласно рекомендациям (рис. 1, рис. 2). Снижение СКФ имели 17 (23,9%) пациентов, у 10 (14,1%) отмечалась альбуминурия. Согласно рекомендациям [1], 5 (7%) пациентов имели нефропатию. Не было выявлено ни одного пациента со СКФ менее 29 мл/мин/1,73м².

У 30 пациентов определен уровень предшественника «мозгового» натрийуретического пептида, среди которых ни одного случая со скрытой сердечной недостаточностью выявлено не было.

Для сравнения клинических данных и структурно-функциональных изменений сердца пациенты были выделены в две группы с GLS $<20\%$ и $\geq 20\%$ (табл. 2). Субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ, определяемая как GLS $<20\%$, наблюдалась у 45 больных (63,3%).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных СД 1 типа (N =71)
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with Type1 DM (N =71)

Показатели/Index	Пациенты СД 1 типа/ Patients with Type1 DM
Возраст, лет /Age, years	28,77 $\pm$ 8,40
Мужчины, n (%) / Male, n (%)	41 (57,7)
Курение, n (%) /Smoking, n (%)	29 (40,8%)
Длительность СД, лет/ DM duration, years	6,84 [0,5; 24]
ИМТ, кг/м²/ Body Mass Index, kg/m2	23,43 $\pm$ 3,19
САД, мм рт.ст./ Systolic blood pressure, mmHg	121,93 $\pm$ 15,66
ДАД, мм рт.ст./ Diastolic blood pressure, mmHg	77,32 $\pm$ 8,67
ПД, мм рт.ст./Pulse pressure, mmHg	44,18 $\pm$ 15,81
ЧСС, уд/мин./Heart rate, bpm	82,87 $\pm$ 17,79
Общий холестерин, ммоль/л/ Cholesterol, mmol/l	5,21 $\pm$ 1,14
ЛПВП, ммоль/л / High-density lipoprotein, mmol/l	1,18 $\pm$ 0,31
ЛПНП, ммоль/л/ Low-density lipoprotein, mmol/l	3,40 $\pm$ 0,89
Триглицериды, ммоль/л/ Triglyceride, mmol/l	1,59 $\pm$ 1,26
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	20,63 $\pm$ 15,88
NT-proBNP, пг/мл/ NT-proBNP, pg/ml	62,62 $\pm$ 54,85
Креатинин, мкмоль/л/ Creatinine, mcmol/l	84,30 $\pm$ 22,31
СКФ, мл/мин /1,73 м² / eGFR, ml/min/1.73 m²	100,59 [41; 150]
Альбумин, мг/ Креатинин, г/ Albumin, mg/Creatinine, g	28,61 [12; 388]
HbA1c, %	9,93 $\pm$ 2,59
Полинейропатия, n (%) / Neuropathy, n (%)	27 (38)
Ангиопатия, n (%) / Angiopathia, n (%)	17 (23,9)
Ретинопатия, n (%) / Retinopathy, n (%)	1 (1,4)
Инсулинотерапия, Ед/сут/ Insulin, U / day	42,16 $\pm$ 17,66

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПД- пульсовое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, NT-проBNP — мозговой натрийуретический пропептид, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, HbA1c — гликозилированный гемоглобин

При сравнении клинико-демографических и лабораторных данных в группе пациентов с GLS <20% выявлены достоверные различия по уровню СКФ ($p < 0,06$), альбуминурии ($p < 0,09$) и ЛПВП ($p < 0,001$). Обращало внимание на достоверно низкие

значения дозы инсулина, как короткого, так и длительного действия ($p < 0,01$) у пациентов с субклиническими признаками нарушения систолической функции ЛЖ. Однако, различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат Пирсона,

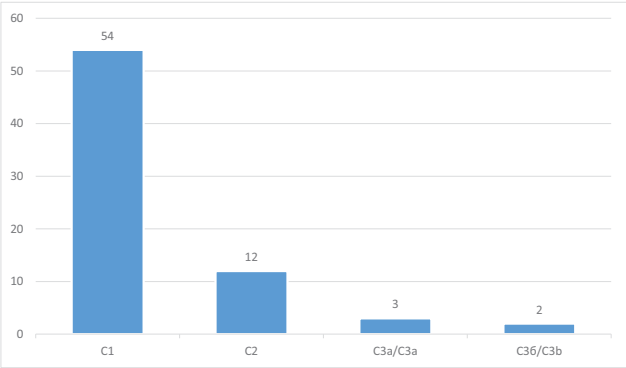


Рисунок 1. Распределение пациентов СД 1 типа ($N = 71$) по уровню СКФ
Figure 1. The distribution of type 1 diabetic patients ($N = 71$) of GFR
Примечание. Стадии/Stages: C1 — Высокая или оптимальная, >90 мл/мин/1,73 м²/Kidney damage with normal or ↑GFR; C2 — Незначительно сниженная, 60-89 мл/мин/1,73 м²/Kidney damage with mild ↓GFR; C3a/C3a- Умеренно сниженная, 45-59/Moderate ↓GFR; C3b/C3b — Существенно сниженная, 30-44 мл/мин/1,73 м²/Severe ↓GFR

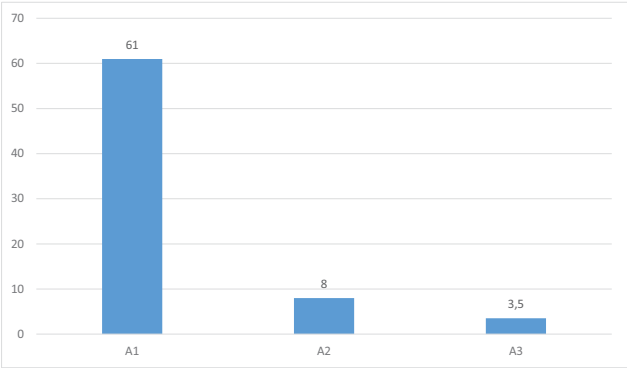


Рисунок 2. Распределение пациентов СД 1 типа ($N = 71$) по уровню альбуминурии (альбумин, мг/креатинин, г/г)
Figure 2. The distribution of patients with Type1 DM ($N = 71$) at the level of albuminuria (albumin, mg / creatinine, g)
Примечание. Стадии/Stages: A1 — Оптимальная, 10-29/ Optimal, 10-29; A2 — Высокая, 30-300/High, 30-300; A3- Очень высокая, >300/Very high, >300

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов СД 1 типа в зависимости от продольной сократительной способности левого желудочка (GLS)
Table 2. Comparative characteristics of the patients with Type1 DM depending on the global longitudinal systolic function of left ventricular (GLS)

Параметр/Index	GLS <20% (n=45)	GLS ≥20% (n=26)	p
Возраст, лет /Age, years	29,95±9,66	28,57±6,23	н.д.
Мужчины, n (%) / Male, n (%)	31 (68,9)	10 (38,5)	<0,01
Курение, n (%) /Smoking, n (%)	9(34,6%)	20(44,4%)	н.д.
Длительность СД, лет/ DM duration, years	6,62[0,5; 20]	7,25[0,5;24]	н.д.
ИМТ, кг/м²/Body Mass Index, kg/m²	23,62±3,78	22,39±1,94	н.д.
САД кл, мм рт.ст./ Systolic blood pressure, mmHg	121,88±16,08	121,52±15,34	н.д.
ЧСС, уд/мин/Heart rate, bpm	80,50±16,30	85,00±20,59	н.д.
Общий холестерин, ммоль/л/ Cholesterol, mmol/l	5,26±1,35	5,11±0,70	н.д.
ЛПВП, ммоль/л / High-density lipoprotein, mmol/l	1,09±0,32	1,32±0,26	<0,001
ЛПНП, ммоль/л/ Low-density lipoprotein, mmol/l	3,41±1,07	3,37±0,50	н.д.
Триглицериды, ммоль/л/ Triglyceride, mmol/l	1,71±1,45	1,35±0,80	н.д.
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	20,26±16,96	20,73±14,09	н.д.
NT-proBNP, пг/мл/ NT-proBNP, pg/ml	61,36±58,19	67,05±60,74	н.д.
Креатинин, мкмоль/л/ Creatinine, mcmol/l	85,23±22,33	79,16±23,56	н.д.
СКФ, мл/мин /1,73 м²/ GFR, ml/min/1.73 m²	97,57 [44;143]	105,30 [90;150]	н.д.
Альбумин, мг/Креатинин, г/ Albumin, mg/Creatinine, g	34,27[2;388]	19,00[13;90]	<0,09
HbA1c, %	9,77±2,15	10,39±3,23	н.д.
Полинейропатия, n (%) / Neuropathy, n (%)	16 (22,5%)	11 (15,5%)	н.д.
Ангиопатия, n (%), Angiopathia, n (%)	10 (14,08)	7 (9,9%)	н.д.
Ретинопатия, n (%) /Retinopathy, n (%)	1 (1,4%)	0	н.д.
Инсулинотерапия, Ед/сут/ Insulin, U / day	34,6±14,93	44,33±16,56	<0,01

продемонстрировали сильную взаимосвязь только для СКФ и GLS (χ^2 12,9, $p < 0,05$, $r = 0,62$), для показателя альбумин/креатинин (χ^2 2,47, $p < 0,05$, $r = 0,26$) эта корреляция была слабой. При этом относительный риск снижения продольной систолической функции у молодых пациентов СД 1 типа при СКФ < 90 мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$ увеличивался в 2,8 раза (95% ДИ: 1,4;3,2), а при СКФ < 60 мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$ — в 3,4 раза (95% ДИ: 2,3;4,6).

Сравнение параметров структурно-функционального состояния ЛЖ у пациентов СД 1 типа с GLS $< 20\%$ и $\geq 20\%$

Масса миокарда левого желудочка, конечно-систолический объем и конечно — систолический размер ЛЖ у пациентов с GLS $< 20\%$, были значительно больше, чем у пациентов с GLS $\geq 20\%$. Кроме того, ФВ, систолическая экскурсия фиброзного кольца МК и ТК (MAPSE; TAPSE) у пациентов с GLS $< 20\%$ была значительно ниже, а показатели раннего диастолического наполнения левого желудочка Е и Е' были значительно выше, чем у пациентов с GLS $\geq 20\%$. Следует обратить внимание, что объем левого предсердия, индексированный к площади поверх-

ности тела (LAVI) для пациентов с GLS $< 20\%$ был также больше, но различие было статистически не значимым (табл.3).

Нарушение диастолической функции ЛЖ по типу замедленная релаксация (1 тип ДД) отмечалось только у 4 (5,6%) пациентов СД 1 типа с GLS $< 20\%$ в отличие от пациентов с GLS $\geq 20\%$, у которых диастолическая дисфункция не была выявлена.

У пациентов СД 1 типа с GLS $\geq 20\%$ нарушение геометрии ЛЖ выявлено в 19% случаев и представлено только концентрическим ремоделированием ЛЖ. У пациентов с GLS $< 20\%$ достоверно чаще определялись нарушение геометрии: в 40% случаев — концентрическое ремоделирование ЛЖ ($p < 0,06$), в 8% — концентрическая гипертрофия ($p < 0,04$), в 2% — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ ($p < 0,09$) (табл. 4).

При проведении многомерного регрессионного анализа для выявления связи клинических показателей со структурно-функциональными показателями ЛЖ было выявлено, что альбуминурия является одним из независимых определяющих факторов Е/Е' ($\beta = 0,22$, $p < 0,004$) вместе с возрастом ($\beta = 0,36$, $p < 0,001$) и женским полом ($\beta = 0,24$, $p < 0,004$), а СКФ тесно коррелирует с GLS ($r = 0,28$, $p < 0,006$).

Таблица 3. Показатели морфофункционального состояния сердца у пациентов СД 1 типа по данным ЭхоКТ
Table 3. Indicators of morpho-functional state of the heart in patients with Type1 DM according to echocardiography

Параметр/ Index	Общая группа/ General group	GLS<20% (n=45)	GLS $\geq 20\%$ (n=26)	P
Аорта, см/ Aorta, cm	2,75 $\pm$ 0,80	2,86 $\pm$ 0,42	2,56 $\pm$ 1,17	нд
ЛП, см/ Left atrial, cm	3,05 $\pm$ 0,40	3,02 $\pm$ 0,45	3,00 $\pm$ 0,34	нд
Объем ЛП /ППТ, мл/м ² / Left atrial volume index, ml/m ²	24,07 $\pm$ 2,31	24,65 $\pm$ 1,92	23,07 $\pm$ 2,12	<0,01
ПЖ, см/ RV, cm	2,48 $\pm$ 0,22	2,52 $\pm$ 0,26	2,43 $\pm$ 0,35	нд
КСР, см/ LVIDs, cm	2,95 $\pm$ 0,51	3,05 $\pm$ 0,54	2,78 $\pm$ 0,52	<0,04
КДР, см/ LVIDd, cm	4,47 $\pm$ 0,51	4,52 $\pm$ 0,51	4,38 $\pm$ 0,51	нд
КДО, ^{мл} /End-diastolic volume, ml	92,89 $\pm$ 25,51	95,20 $\pm$ 25,44	89,00 $\pm$ 25,53	нд
КСО, мл/End-systolic volume, ml	36,02 $\pm$ 14,19	38,30 $\pm$ 15,53	31,76 $\pm$ 10,35	<0,05
ТМЖП, см/ IVSd, cm	0,99 $\pm$ 0,13	1,01 $\pm$ 0,13	0,96 $\pm$ 0,13	нд
ТЗСАЖ, см/ LVPWd, cm	0,90 $\pm$ 0,11	0,91 $\pm$ 0,11	0,89 $\pm$ 0,10	нд
УО, мл /Stroke volume, ml	56,88 $\pm$ 16,09	56,86 $\pm$ 14,99	57,34 $\pm$ 18,88	нд
ОТС/ Relative wall thickness	0,42 $\pm$ 0,06	0,42 $\pm$ 0,07	0,42 $\pm$ 0,06	нд
ФВ, %/ EF, %	61,72 $\pm$ 7,60	60,44 $\pm$ 7,82	64,19 $\pm$ 7,03	<0,05
TAPSE, cm	2,00 $\pm$ 0,41	1,90 $\pm$ 0,35	2,16 $\pm$ 0,45	<0,008
MAPSE, cm	1,45 $\pm$ 0,27	1,40 $\pm$ 0,24	1,55 $\pm$ 0,31	<0,03
ММЛЖ, г/ LV mass, g	140,62 $\pm$ 42,75	147,35 $\pm$ 42,22	129,95 $\pm$ 42,35	<0,09
ИММЛЖ, г/м ² / LV mass index, g/m ²	80,56 $\pm$ 20,52	82,59 $\pm$ 22,23	77,80 $\pm$ 17,65	нд

Примечание: ЛП — левое предсердие, Ао — аорта, ПЖ — правый желудочек, КСР — конечно-систолический размер, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСАЖ — толщина задней стенки ЛЖ, УО — ударный объем, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, MAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана

Наиболее тесная связь ИММЛЖ ($\beta = 0,24, p < 0,006$), ОТС ($\beta = 0,22, p < 0,004$) была выявлена с уровнем систолического артериального давления (табл. 5).

Пациенты СД 1 типа молодого возраста, как правило, не имеют клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, что приводит к поздней диагностике изменений, связанных с диабетом. В связи с этим, терапия, направленная на замедление прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, не назначается своевременно [3,14]. Очень важно выявлять субклинические поражения сердечно-сосудистой системы в этой группе пациентов для обнаружения факторов, предрасполагающих к неблагоприятным осложнениям в дальнейшем [12].

По нашим данным, у 63,3% (45/71) пациентов молодого возраста СД 1 типа без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний было выявлено субклиническое поражение ЛЖ, проявляющееся снижением продольной систолической функции ЛЖ ($GLS < 18,7\%$), что согласуется с исследованиями ряда авторов. Так, по данным Nakai Н. и соавт., 43% (26/60) пациентов СД имели $GLS < 18,2\%$ [15]. Согласно результатам Ernande и соавт., у 23% (36/154) пациентов СД и сохранной ФВ выявлена продольная систолическая дисфункция ЛЖ, $GLS < 18\%$ [6].

Считается, что в основе патофизиологических причин нарушения продольной сократительной способности ЛЖ лежит микроваскулопатия, гипертрофия миокарда и миокардиальный фиброз [2].

В проспективном исследовании 154 пациентов СД с сохранной ФВ, Ernande и соавт. продемонстрировали связь ремоделирования ЛЖ с $GLS < 18\%$. Так, по наблюдениям авторов, ремоделирование ЛЖ прогрессировало у пациентов с $GLS < 18\%$ в течение 3-х летнего наблюдения. Кроме того, GLS была независимо связана с изменениями как конечно-систолического, так и конечно-диастолического объема ЛЖ [6].

В нашем исследовании у пациентов с $GLS < 20\%$ также достоверно чаще наблюдалось ремоделирование ЛЖ, чем у пациентов с $GLS \geq 20\%$ (53% vs 19% $p < 0,006$) и выявлена тесная связь GLS с КСО ЛЖ, КСР ЛЖ, ММЛЖ.

В настоящее время, по мнению ряда авторов, считается, что в основе диабетической КМП лежит диастолическая дисфункция, которая является самым ранним проявлением функциональных изменений [5, 7, 17]. В некоторых работах установлена также прогностическая роль диастолической дисфункции [7]. Однако, диастолическая функция зависима

Таблица 4. Типы ремоделирования ЛЖ у молодых пациентов СД 1 типа (N=71)
Table 4. Types of remodeling LV in patients with Type1 DM (N=71)

Типы геометрии ЛЖ/ Types of remodeling LV	Общая группа/ General group	GLS<20% (n=45)	GLS ≥20% (n=26)	p
Нормальная/ Normal	42(59,15%)	21(46,66%)	21(81%)	<0,04
Концентрическая гипертрофия/ Concentric hypertrophy	4(5,63)	4(8%)	-	<0,04
Концентрическое ремоделирование/ Concentric remodeling	23(32,39%)	18(40%)	5(19%)	<0,06
Эксцентрическая гипертрофия/ Eccentric hypertrophy	2(2,81%)	2(4,44%)	-	<0,09

Таблица 5. Ассоциация клинико-демографических показателей у пациентов СД 1 типа с структурно-функциональной характеристикой ЛЖ
Table 5. Association of clinical and demographic variables in patients with Type1 DM with structural and functional characteristics of the left ventricle

Показатели/ Index	ИММЛЖ/ LVIMM		ОТС/RWT		ФВ/EF		Е/Е'		GLS	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
Возраст/Age					0,25	<0,007	0,36	<0,001		
Женщины/ Female							0,24	<0,004		
САД/ SBP	0,24	<0,006	0,22	<0,004						
СКФ/GFR									0.28	<0,006
Альбумин/Креатинин/ Albumin / Creatinine	0,27	<0,001					0,22	<0,001		

от многих факторов, таких как возраст, артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка. Ertande и соавт., Yasuhide Mochizuki с соавт. в своих исследованиях показали нарушение продольной сократительной способности ЛЖ (GLS) у пациентов СД как 1, так и 2 типа с сохранной ФВ, несмотря на нормальную диастолическую функцию у этих пациентов [6, 25]. У молодых пациентов СД 1 типа с сохранной ФВ, обследованных в нашем центре, лишь у 5,6% (4/45) была выявлена ДД по 1 типу, в то время как GLS <20% наблюдалось в 63,3% случаев (45/71). Наши результаты согласуются с данными авторов, считающих, что диастолическую дисфункцию не следует рассматривать как первый маркер доклинической формы диабетической кардиомиопатии [6, 25].

Одной из задач, поставленных в нашем исследовании, было выявление у молодых бессимптомных пациентов СД 1 типа ассоциации между клинико-демографическими показателями и нарушением продольной систолической функции ЛЖ. Различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, продемонстрировали сильную взаимосвязь для СКФ и GLS (χ^2 12,9, $p < 0,05$, $r=0,62$), для показателя альбумин/креатинин (χ^2 2,47, $p < 0,05$, $r=0,26$) эта корреляция была слабой. При этом относительный риск нарушения продольной систолической функции у молодых пациентов СД 1 типа при снижении СКФ <90 мл/мин /1,73 м² увеличивался в 2,8 раза (95% ДИ: 1,4;3,2), а при СКФ < 60 мл/мин /1,73 м² увеличивался в 3,4 раза (95% ДИ: 2,3;4,6). Наши данные согласуются с результатами Jensen MT и соавт., целью которых было изучение систолической функции ЛЖ у бессимптомных 1065 пациентов СД 1 типа. Средний возраст пациентов составил 49,5 лет, 52% мужчин, уровень гликозилированного гемоглобина 8,2%, ИМТ 25,5 кг/м², а средняя продолжительность диабета 26,1 лет. Было выявлено, что наиболее значимым и последовательным клиническим предиктором субклинического поражения миокарда (ФВ <45%) является альбуминурия и СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Относительный риск снижения систолической функции при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² увеличивался в 3,8 (95% ДИ: 2,5; 5,9), а при микроальбуминурии в 2 раза (95% ДИ: 1,3;3,0), при макроальбуминурии в 5,9 раза (95% ДИ: 3,8;9,3) [9].

Согласно данным Yasuhide Mochizuki и соавт., многомерный регрессионный анализ продемонстрировал сильное влияние нефропатии на снижение продольной систолической функции ЛЖ (GLS) [25].

Таким образом, современные исследователи оказывают пристальное внимание изучению взаимодействия нефропатии и функции ЛЖ у больных СД [8,10,11,13,16,21].

Кроме того, альбуминурия рассматривается как зеркало микрососудистой дисфункции и является основным медиатором фиброза миокарда за счет повышение экскреции коллагена, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), металлопротеиназ. Мочевая экскреция матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9) и их ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2, ИАП-1) возрастает у больных СД 1-го типа по мере прогрессирования нефропатии [4, 22].

Таким образом, патогенез диабетической кардиомиопатии считается многофакторным, и точная причина в настоящее время остается неизвестной. Как было указано выше, снижение продольной систолической функции ЛЖ может быть ключевым маркером развития СН или ремоделирования ЛЖ у пациентов СД с сохранной ФВ. Наши результаты показывают, что самым высоким фактором риска снижения GLS является диабетическая нефропатия, и СКФ наиболее тесно связана с GLS. Обнаружение диабетической кардиомиопатии на ранних стадиях имеет важное значение для профилактики СН, которые будут развиваться в будущем у бессимптомных больных СД с сохранной ФВ.

Выводы:

1. Первым маркером субклинического поражения сердца у молодых пациентов СД 1 типа без ИБС является снижение глобальной продольной систолической функции (GLS).
2. Выявлена ассоциация СКФ <90 мл/мин/1,73 м² со снижением продольной систолической функцией ЛЖ (GLS <20%).

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы / References:

1. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов и соавт. Клиническая нефрология. 2012; 4: 4-26.
National recommendations. Chronic illness of kidneys: main principles of screening, diagnostics, preventive maintenance and approaches to treatment. A.V. Smirnov, E.M. Schilov, V.A. Dobronravov et al. Clinical nephrology. 2012; 4: 4-26 [in Russian].
2. Bando Y.K., Murohara T. Diabetes-related heart failure. Circ J. 2014; 78(3): 576–83.
3. Cho Y.H., Craig M.E., Davis E.A., Cotterill A.M., Couper J.J., Cameron F.J. et al. Cardiac autonomic dysfunction is associated with high-risk albumin-to-creatinine ratio in young

- adolescents with type 1 diabetes in AdDIT (Adolescent type 1 diabetes cardio-renal interventional trial). *Diabetes Care*. 2015; 38(4): 676–81.
4. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K., Jensen T., Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989; 32(4): 219–222;
 5. Di Bonito P., Moio N., Cavuto L., Covino G., Murena E., Scilla C. et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabet. Med*. 2005; 22(12): 1720–1725.
 6. Ernande L., Bergerot C., Girerd N., Thibault H., Davidsen E.S., Gautier Pignon-Blanc P. et al. Longitudinal myocardial strain alteration is associated with left ventricular remodeling in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2014; 27(5): 479–488.
 7. From A.M., Scott C.G., Chen H.H. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55(4): 300–305.
 8. Guo R., Wang K., Song W., Cong T., Shang Z.J., Sun Y.H. et al. Myocardial dysfunction in early diabetes patients with microalbuminuria: a 2-dimensional speckle tracking strain study. *Cell. Biochem. Biophys*. 2014; 70(1): 573–578.
 9. Jensen M.T., Sogaard P., Andersen H.U., Bech J., Fritz Hansen T., Biering-Sorensen T., Jorgensen P.G., Galatius S., Madsen J.K., Rossing P., Jensen J.S. Global longitudinal strain is not impaired in type 1 diabetes patients without albuminuria: the Thousand & 1 study. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2015 Apr; 8(4): 400–410.
 10. Katz D.H., Selvaraj S., Aguilar F.G., Martinez E.E., Beussink L., Kim K.Y. et al. Association of low-grade albuminuria with adverse cardiac mechanics: findings from the hypertension genetic epidemiology network (HyperGEN) study. *Circulation*. 2014; 129(1): 42–50.
 11. Krishnasamy R., Isbel N.M., Hawley C.M., Pascoe E.M., Leano R., Haluska B.A. et al. The association between left ventricular global longitudinal strain, renal impairment and all-cause mortality. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2014; 29(6): 1218–1225.
 12. Labombarda F., Leport M., Morello R., Ribault V., Kauffman D., Brouard J. et al. Longitudinal left ventricular strain impairment in type 1 diabetes children and adolescents: a 2D speckle strain imaging study. *Diabet. Metab*. 2014; 40(4): 292–298.
 13. Liu J.E., Robbins D.C., Palmieri V., Bella J.N., Roman M.J., Fabsitz R. et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 41(11): 2022–2028.
 14. Maftei O., Pena A.S., Sullivan T., Jones T.W., Donaghue K.C., Cameron F.J. et al. Early atherosclerosis relates to urinary albumin excretion and cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes: adolescent type 1 diabetes cardio-renal intervention trial (AdDIT). *Diabetes Care*. 2014; 37(11): 3069–3075.
 15. Nakai H., Takeuchi M., Nishikage T., Lang R.M., Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur. J. Echocardiogr*. 2009; 10(8): 926–932.
 16. Orem C., Kucukosmanoglu M., Hacihasanoglu A., Yilmaz R., Kasap H., Erdogan T. et al. Association of Doppler-derived myocardial performance index with albuminuria in patients with diabetes. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2004; 17(11): 1185–1190.
 17. Poirier P., Bogaty P., Garneau C., Marois L., Dumesnil J.G. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2001; 24(1): 5–108.
 18. Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015; 28: 1-39.
 19. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D., Berne C., Cosentino F., Danchin N. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J*. 2013; 34(39): 3035–3087.
 20. Sacre J.W., Franjic B., Jellis C.L., Jenkins C., Coombes J.S., Marwick T.H. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010; 3(12): 1207–1215.
 21. Shim C.Y., Park S., Choi E.Y., Kang S.M., Cha B.S., Ha J.W. et al. Is albuminuria an indicator of myocardial dysfunction in diabetic patients without overt heart disease? A study with Doppler strain and strain rate imaging. *Metabolism*. 2008; 57(4): 448–452.
 22. Thraillkill K.M., Bunn R.C., Moreau C.S. et al. Matrix metallo proteinase-2 dysregulation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (9): 2321-2326.
 23. Timothy J. Bradley, Cameron Slorach, Farid H. Mahmud, David B. Dunger, John Deanfield, Livia Deda, Yesmino Elia, Ronnie L. H. Har, Wei Hui, Rahim Moineddin, Heather N. Reich, James W. Scholey, Luc Mertens, Etienne Sochett and David Z. I. *Cardiovascular Diabetology*. 2016. 15-31
 24. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey Jr.D.E., Drazner M.H. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62(16): e147–239.
 25. Yasuhide Mochizuki, Hidekazu Tanaka, Kensuke Matsumoto, Hiroyuki Sano, Hiromi Toki, Hiroyuki Shimoura, Junichi Ooka, Takuma Sawa, Yoshiaki Motoji, Keiko Ryo, Yushi Hirota, Wataru Ogawa and Ken-ichi Hirata. *Cardiovascular Diabetology*. 2015. 14-37.

A

Статья получена/Article received 09.01.2017 г.
 Принята к публикации/ Adopted for publication
 06.02.2017 г.

М.А. Христиченко*

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

ВЛИЯНИЕ БУСПИРОНА ГИДРОХЛОРИДА НА ЧАСТОТУ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СМЕШАННЫМ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

М.А. Khristichenko*

Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky, Donetsk, Ukraine

BUSPIRONE HYDROCHLORIDE EFFECTS ON HOSPITALIZATIONS FREQUENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND MIXED ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDER

Резюме

Цель исследования. Оценка влияния буспилона гидрохлорида на частоту госпитализаций больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и смешанным тревожно-депрессивным расстройством (СТДР). **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 49 пациентов с ХСН ишемической этиологии и СТДР. Пациентам 1-й группы (n=25) в дополнение к стандартной терапии ХСН и ишемической болезни сердца (ИБС) назначался буспилона гидрохлорид в стартовой дозе 15 мг/сут в 3 приёма с постепенным (в течение 2 нед.) повышением дозы до эффективной (30 мг/сут). Пациенты 2-й группы (n=24) получали стандартную терапию ХСН и ИБС. Через 6 мес. оценивали частоту и продолжительность госпитализаций больных обеих групп. **Результаты.** Риск госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН был значительно ниже в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й (ОР 0,333, 95%ДИ 1,12-8,05, p=0,035). **Выводы.** Применение буспилона гидрохлорида в дополнение к стандартной терапии ассоциируется со снижением риска госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН у больных с СТДР.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; смешанное тревожно-депрессивное расстройство; декомпенсация; госпитализация

Для цитирования: Христиченко М.А. ВЛИЯНИЕ БУСПИРОНА ГИДРОХЛОРИДА НА ЧАСТОТУ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СМЕШАННЫМ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(2): 115-120. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-115-120

Abstract

Aim. Assessing the impact of buspirone hydrochloride on hospitalizations frequency in patients with chronic heart failure (CHF) and mixed anxiety-depressive disorder (MADD). **Materials and methods.** The study involved 49 patients with heart failure of ischemic etiology and MADD. Patients in Group 1 (n = 25) received buspirone hydrochloride (in the starting dose of 15 mg/day with a gradual (within 2 weeks) increasing to the effective (30 mg/day)) in addition to standard CHF therapy and coronary heart disease (CHD). Patients in group 2 (n = 24) received standard therapy of CHF and CHD. After 6 months, we evaluated hospitalizations frequency and duration in patients from both groups. **Results.** The risk of hospitalization for heart failure decompensation was significantly lower in patients from group 1 compared with patients from group 2 (HR 0.333, 95% CI 1,12-8,05, p = 0.035). **Conclusions.** Buspirone hydrochloride admission in addition to standard therapy is associated with reduced risk of hospitalization for decompensation of chronic heart failure in patients with MADD.

Key words: chronic heart failure; mixed anxiety-depressive disorder; decompensation; hospitalization

For citation: Khristichenko M.A. BUSPIRONE HYDROCHLORIDE EFFECTS ON HOSPITALIZATIONS FREQUENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND MIXED ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDER. Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 115-120. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-115-120

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-115-120

ВСП — вариабельность сердечного ритма, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СТДР — смешанное тревожно-депрессивное расстройство, ТДР — тревожно-депрессивные расстройства, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в целом и ишемической болезни (ИБС) в частности, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) неуклонно растет. Частота и продолжительность госпитализаций по поводу её декомпенсации — важный социально-экономический показатель, который определяет необходимость поиска новых возможностей в тактике ведения больных ХСН. Согласно некоторым исследованиям [1], госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, а тем более повторные, значительно увеличивают риск смерти таких больных. Поэтому снижение риска госпитализаций, является одной из целей лечения пациентов с ХСН [2].

Имеются данные [6], что наличие тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) у пациентов с ХСН приводит к существенному повышению частоты госпитализаций и увеличению общих затрат на лечение, а успешная и своевременная их коррекция улучшает состояние и прогноз таких больных [14]. Однако, применение большинства стандартных анксиолитиков и антидепрессантов у больных с ХСН лимитировано высокой частотой развития серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Исследований анксиолитика с антидепрессантной активностью буспилона гидрохлорида у пациентов с ХСН до настоящего времени практически не проводилось, несмотря на отсутствие серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (в инструкции к препарату описана только редкая тахикардия ($\leq 1\%$ случаев)). Данных о взаимодействии данного препарата с препаратами, применяемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, также не имеется. В этой связи **целью** данного исследования явилась оценка влияния буспилона гидрохлорида на частоту госпитализаций больных ХСН со смешанным тревожно-депрессивным расстройством (СТДР).

Материалы и методы

В исследование включались пациенты, имеющие клинические признаки СТДР и ХСН ишемической этиологии II-IV функционального класса (ФК) по NYHA (документированная декомпенсация в анамнезе в течение последнего года, документированная стабильная стенокардия напряжения и/или инфаркт миокарда в анамнезе), получающие адекватную медикаментозную терапию ХСН и ИБС, рекомендованную действующими руководствами, и подписавшие информированное согласие. Критерии исключения: органические расстройства личности, прием антидепрессантов, анксиолитиков, транквилизаторов в течение 1 мес. до включения, декомпенсация ХСН или острый коронарный синдром в течение 1 мес. до включения, тяжелая сопутствующая патология, выраженные лабораторные нарушения (в том числе снижение скорости клубочковой фильтрации), алкогольная и наркотическая

зависимость, выраженные нарушения когнитивных функций, низкий и средний уровень приверженности к лечению. Данное исследование было одобрено локальным комитетом по биоэтике при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького.

Методом генерации случайных чисел пациенты были разделены на 2 группы. Больным 1-й группы ($n=25$) в дополнение к стандартной терапии ХСН и ИБС назначался буспилона гидрохлорид в стартовой дозе 15 мг/сут, разделённых на 3 приёма, с постепенным (в течение 2 нед.) повышением дозы до эффективной (30 мг/сут). Пациенты 2-й группы ($n=24$) получали только стандартную терапию ХСН и ИБС (ИАПФ или БРА, β -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, антиагреганты, петлевые диуретики).

Исходно и через 6 мес. лечения у всех больных оценивали наличие и выраженность СТДР (при помощи опросников HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии, Спилбергер-Ханина и Бека), уровень приверженности к лечению (с помощью теста Мориски-Грина), вариабельность сердечного ритма (ВСР). Анализ ВСР проводился по данным суточного мониторирования ЭКГ при помощи комплекса «Кардиотехника 4000» («ИНКАРТ», Россия). Также на протяжении 6 мес. исследования анализировали частоту и продолжительность госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Пациенты, снизившие свою приверженность к лечению через 6 мес. терапии (< 4 баллов по результатам теста Мориски-Грина), исключались из анализа. В течение всего периода исследования фиксировались любые нежелательные явления, развившиеся на фоне лечения (телефонные контакты 1 раз в месяц, визиты пациентов в клинику исходно и через 6 мес. лечения).

Полученные данные обрабатывались на персональном компьютере при помощи Microsoft Excel и статистического пакета Medstat. Для проверки распределения на нормальность использовали критерии χ^2 и W Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные приводились в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($m \pm \sigma$) — для непрерывных величин и как доля (процентное отношение) — для категориальных переменных, при отличном от нормального — обозначены как медиана (Me (ИКР)). Для сравнения двух выборок переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерии Стьюдента. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Отношение рисков определялось с 95%-м доверительным интервалом (ДИ), для расчета которого использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

Исходно статистически значимых отличий по клинико-демографическим показателям между группами не было (табл. 1).

Исходно все пациенты обеих групп имели высокий уровень приверженности (4 балла по результатам теста Мориски-Грина). Через 6 мес. наблюдения по-прежнему высокий уровень приверженности сохранили 25 (100%) пациентов 1-й группы и 24 (96%) пациента 2-й группы. 1 (4%) пациент 2-й группы был исключен из статистического анализа в связи со снижением приверженности к лечению через 6 мес. (3 балла по результатам теста Мориски-Грина).

В начале исследования показатели опросников HADS, Спилбергера-Ханина и Бека были сопоставимы в обеих группах пациентов (все $p>0,05$). Через 6 мес. показатели по всем вышеперечисленным опросникам значительно улучшились только в 1-й группе пациентов. Так, по данным Госпиталь-

ной шкалы тревоги и депрессии (HADS) количество баллов по субшкалам тревожности и депрессии существенно снизилось ($p<0,01$) среди пациентов 1-й группы и стало соответствовать понятию «норма» (отсутствие достоверно выраженных тревоги/депрессии) для этого опросника (табл. 2). Среди пациентов 2-й группы значимых изменений по сравнению с исходным уровнем не произошло (наблюдалось незначительное повышение уровня депрессии на фоне снижения уровня тревожности).

В целом по результатам заполнения опросника HADS, через 6 мес. наблюдения свои показатели улучшили 22 (88%, 95% ДИ: 71,8-97,8%) пациента из 1-й группы, и 5 (21%, 95% ДИ: 6,5-38,6%) пациентов из 2-й группы (различия достоверны, $\chi^2=20,61$, $p<0,004$).

Согласно результатам заполнения шкалы Спилбергера-Ханина спустя 6 мес. наблюдения показатели улучшились у 18 (72%, 95% ДИ: 52,1%-88,2%) больных из 1-й группы, и у 6 (25%, 95% ДИ:

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients groups

Показатель / Indicator	1-я группа (n=25) / 1 group	2-я группа (n=24) / 2 group	Уровень значимости / p
Пол, мужчины, n (%) / Gender, males	12 (48,0%)	14 (56,0%)	$p=0,778$
Возраст, лет (M±σ) / Age, years	68,0±2,4	67,2±1,5	$p=0,052$
Длительность ХСН, лет (M±σ) / CHF duration, years	4,6±0,2	4,5±0,3	$p=0,075$
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%) / Previous myocardial infarction	16 (64,7%)	13 (52,0%)	$p=0,567$
Артериальная гипертензия, n (%) / Arterial hypertension	23 (92,0%)	24 (100,0%)	$p=0,471$
Эпизоды фибрилляции предсердий в анамнезе, n (%) / Previous atrial fibrillation	10 (40,0%)	12 (50,0%)	$p=0,777$
Сахарный диабет, n (%) / Diabetes mellitus	7 (28,0%)	5 (20,0%)	$p=0,741$
Индекс массы тела, кг/м ² (Me (Q4;Q3)) / Body mass index, kg/m ²	25,9 (23,8; 29,3)	26,0 (22,4; 30,1)	$p=0,426$
Курение, n (%) / Smoking	9 (36,0%)	10 (40,0%)	$p=1,000$
ФК ХСН, n (%) / Functional class of CHF			
II ФК / II FC	12 (48,0%)	11 (44,0%)	$p=1,0$
III ФК / III FC	9 (36,0%)	10 (40,0%)	$p=1,0$
IV ФК / IV FC	4 (16,0%)	4 (16,0%)	$p=0,701$
Фракция выброса левого желудочка ≤50%, n (%) / Left ventricular ejection fraction ≤50%	7 (28,0%)	9 (36,0%)	$p=0,763$

Таблица 2. Показатели опросника HADS у пациентов с ХСН и СТДР исходно и через 6 мес наблюдения
Table 2. HADS questionnaire results in patients with CHF and mixed anxiety-depressive disorder at baseline and after 6 months follow up

Субшкалы / Subscales	HADS, результат в баллах / HADS, results in points			
	1-я группа (n=25) / 1 group		2-я группа (n=24) / 2 group	
	Исходно / Baseline	Через 6 мес. наблюдения / After 6 months follow up	Исходно / Baseline	Через 6 мес. наблюдения / After 6 months follow up
Тревожность / Anxiety	11,5±1,8	5,8±1,4 ^{1,2}	10,7±2,1	8,9±3,5
Депрессия / Depression	10,9±2,1	6,7±1,4 ^{1,2}	9,8±3,5	10,3±1,2

Примечания: 1 — $p<0,01$ сравнение с исходными данными
2 — $p<0,05$ сравнение с аналогичными показателями 2-й группы через 6 мес.

9,1%-43,3%) — из 2-й группы (различия достоверны, $\chi^2=9,70, p=0,002$).

Параметры шкалы Бека через 6 мес. наблюдения улучшились у 20 (80%, 95% ДИ: 61,4-93,5%) пациентов из 1-й группы, и у 3 (12,5%, 95% ДИ: 2,2-28,2%) из 2-й группы (различия достоверны, $\chi^2=20,61, p<0,001$).

Вышеприведенные данные свидетельствуют в пользу значительного уменьшения тяжести СТАР у пациентов с ХСН на фоне приема бупирона гидрохлорида.

Показатели ВСР исходно не отличались между группами больных и свидетельствовали об общем снижении ВСР (табл. 3).

Исходно в обеих группах были снижены как показатели временной части спектра, характеризующие тонус парасимпатической нервной системы (напри-

мер, SDNN), так и показатели спектральной области (например, HF), а также регистрировалось достоверное увеличение индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF.

Через 6 мес. показатели ВСР в группе 1 изменились: достоверно увеличились такие показатели, как SDNN, RMSSD, pNN50, HF, TP, достоверно снизилось отношение LF/HF ($p<0,05$). Данные изменения свидетельствуют в пользу снижения симпатических влияний и повышения воздействий вагуса. Во 2-й группе существенных улучшений параметров ВСР зарегистрировано не было.

Таким образом, через 6 мес. применения бупирона гидрохлорида в дополнение к стандартной терапии у пациентов с ХСН и СТАР наблюдалось улучшение показателей ВСР, отражающее усиление парасимпатических влияний.

Таблица 3. Показатели вариабельности сердечного ритма (Me (ИКР)) у пациентов с ХСН и СТАР исходно и через 6 мес наблюдения

Table 3. Heart rate variability in patients with CHF and mixed anxiety-depressive disorder at baseline and after 6 months follow up

Показатель/ Indicator	1-я группа (n=25)/1 group		2-я группа (n=24)/2 group	
	Исходно/ Baseline	Через 6 мес./ After 6 months follow up	Исходно/ Baseline	Через 6 мес./ After 6 months follow up
SDNN, мс	22,5 (9,9;29,8)	53,3 (18,5;69,4) ^{1,2}	24,2 (8,4;34,2)	20,6 (10,5;33,5)
RMSSD, мс	13,4 (7,5;18,7)	28,8 (15,4;48,4) ^{1,2}	16,3 (8,4;20,5)	14,7 (6,6;19,5)
pNN50, %	0,5 (0,1;3,0)	3,0 (1,2;5,2) ^{1,2}	0,3 (0,0;3,2)	0,2 (0,0;3,4)
HF, мс ²	25,6 (13,2;38,7)	57,7 (36,4;78,5) ^{1,2}	27,0 (15,5;39,2)	26,3 (12,4;37,4)
LF, мс ²	57,5 (34,3;76,5)	48,9 (36,4;59,6)	58,8 (33,2;77,3)	59,4 (35,5;78,7)
VLF, мс ²	72,1 (39,2;92,2)	60,7 (42,2;81,4)	70,7 (41,4;90,6)	69,0 (39,5;94,6)
LF/HF	5,8 (3,8;7,8)	2,8 (1,5;4,0) ^{1,2}	5,4 (2,9;6,9)	5,0 (3,2;7,1)
TP, мс ²	534,7 (344,8;782,2)	688,3 (601,2;898,6) ^{1,2}	548,5 (352,4;790,8)	551,4 (363,3;808,5)

Примечания: ¹ — различия достоверны в сравнении с исходными данными этой же группы ($p<0,05$)
² — различия достоверны в сравнении с группой 2 через 6 мес наблюдения ($p<0,05$)

Таблица 4. Показатели госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с ХСН и СТАР за 6 мес наблюдения

Table 4. Rate of hospitalizations due to decompensated heart failure in patients with CHF and mixed anxiety-depressive disorder per 6 months follow up

Показатель/Indicator	1-я группа (n=25)/1 group	2-я группа (n=24)/2 group	Уровень значимости/p
Общее количество случаев госпитализации по поводу декомпенсации ХСН / The total number of hospital admissions for heart failure decompensation	5	23	
Количество пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, n (%) / Number of patients hospitalized due to heart failure decompensation	4 (16%)	12 (50%)	$p=0,034$
Количество пациентов, повторно госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, n (%) / Number of patients re-hospitalized due to heart failure decompensation	1 (4%)	11 (45,8%)	$p=0,003$
Суммарная продолжительность госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, дни / The total duration of hospitalization for decompensated heart failure, days	80	502	$p=0,005$
Средняя продолжительность одной госпитализации, дни (M±σ) / The average length of hospital admissions, days	16,0 ±5,3	21,8±8,7	$p=0,005$

За 6 мес. наблюдения количество пациентов, госпитализированных и повторно госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, было значительно меньше во 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й. Показатели продолжительности госпитализаций также было значимо ниже в 1-й группе пациентов (табл. 4).

Применение буспилона гидрохлорида в дополнение к стандартной терапии ХСН ассоциировалось с существенным снижением риска госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (ОР 0,333, 95% ДИ 0,12-0,89, $p=0,035$). В то же время уменьшения риска повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на фоне приема буспилона гидрохлорида не отмечалось.

Таким образом, на фоне применения буспилона гидрохлорида в течение 6 мес. наблюдалось уменьшение выраженности либо исчезновение СТАР и улучшение симпато-вагального баланса по данным оценки ВСР, что сопровождалось снижением риска госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

Обсуждение

Механизмы негативного влияния аффективных расстройств, и СТАР в том числе, на течение ХСН многогранны и до конца не изучены. Известно, что тревога и депрессия являются дополнительным фактором снижения физической, психической и социальной активности таких пациентов. Кроме того, наличие соматических симптомов, непосредственно обусловленных ТДР (расстройство сна, потеря или увеличение веса, слабость, повышенная усталость и т.д.), играет определенную роль и в ухудшении качества жизни таких больных [5].

Сведения литературы о влиянии антидепрессантов и анксиолитиков на прогноз пациентов с ХСН и ТДР крайне противоречивы: ряд исследований демонстрирует уменьшение смертности и частоты госпитализаций на фоне приема данных препаратов [15], другие — отсутствие значимых изменений [8], а в некоторых работах, напротив, отмечается ухудшение прогноза [9]. Такие существенные противоречия могут быть обусловлены несколькими факторами. Во-первых, положительное влияние анксиолитиков на прогноз пациентов с ХСН и ТДР зависит от эффективности их применения. Так, по данным одного из американских регистров больных с ХСН, выживаемость таких больных при наличии депрессии улучшает не сам факт приема антидепрессантов, а отсутствие симптомов депрессии на фоне лечения [8]. Во-вторых, возможности применения этих препаратов у пациентов с ХСН и ТДР в определенной мере ограничены ввиду побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

В нашем исследовании буспилона гидрохлорид доказал свою высокую эффективность в коррекции СТАР у пациентов с ХСН ишемической этиологии.

В то же время препарат в целом хорошо переносился больными: все пациенты прошли полный курс лечения, один из них отмечал легкую тошноту через 30-60 минут после приема буспилона гидрохлорида на этапе титрования дозы, которая не потребовала отмены препарата и самостоятельно разрешилась через 10 дней лечения; одна пациентка предъявляла жалобы на незначительную сонливость. Никаких побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе и описанной в инструкции к препарату возможной тахикардии, у обследованных нами пациентов зарегистрировано не было.

Наличие ТДР ассоциируется и со снижением эффективности лечения ХСН, обусловленным негативным отношением больного к терапии. Показано, что такие пациенты имеют низкую приверженность к модификации образа жизни и медикаментозной терапии [7, 11, 12]. Отмечают [4], что 20-60% всех случаев регоспитализаций при ХСН провоцирует низкая приверженность пациентов к лечению, а 80% таких больных имеют ТДР. В наше исследование включались пациенты лишь с высоким уровнем приверженности к лечению, который сохранялся у 98% пациентов и через 6 мес. наблюдения. Это позволило исключить влияние низкой приверженности к лечению на частоту госпитализаций у пациентов с ХСН и СТАР в данной работе.

По данным литературы, в основе столь серьезного негативного влияния ТДР на течение ХСН, кроме описанных выше очевидных воздействий, лежит целый ряд сложных патофизиологических механизмов, связанных с активацией симпатoadреналовой системы, нарушением variability сердечного ритма, избыточной выработкой провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкинов-6 и -1) и фактора некроза опухоли на фоне недостатка противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, нарушением процессов апоптоза и т.д. ТДР и ХСН могут одновременно являться как причиной, так и следствием друг друга, замыкая порочный коморбидный круг [14]. Результаты выполненного нами исследования позволяют предположить, что благоприятное влияние буспилона на течение ХСН, вероятно, может быть опосредовано воздействием на симпато-вагальный дисбаланс. Как известно, гиперактивация симпатoadреналовой системы является важнейшим патогенетическим звеном в развитии и прогрессировании ХСН. В нашем исследовании наблюдались достоверные изменения показателей ВСР на фоне приема буспилона гидрохлорида: увеличение временных и спектральных показателей; снижение индекса вагосимпатического взаимодействия. Данные изменения свидетельствуют в пользу снижения сим-

патических влияний и повышения воздействий вазуса и подтверждают определенную эффективность препарата в коррекции избыточной симпатoadrenalовой активности.

Таким образом, положительное влияние буспилона на течение ХСН не ограничивается лишь непосредственным воздействием на психологическую сферу, а достигается и за счет дополнительных плейотропных эффектов. Проведение дальнейших исследований, вероятно, позволит выявить и другие пути реализации положительных свойств препарата и патогенетически обосновать необходимость его назначения пациентам с ХСН и ТДР.

Выводы

1. Буспилона гидрохлорид является эффективным и безопасным анксиолитиком с антидепрессантными свойствами для коррекции СТАР у пациентов с ХСН ишемического генеза [3].

2. На фоне применения буспилона гидрохлорида в дополнение к стандартной терапии пациентов с ХСН и СТАР отмечается улучшение показателей ВСП, что подтверждает эффективность препарата в коррекции избыточной симпатoadrenalовой активности.

3. Применение буспилона гидрохлорида в дополнение к стандартной терапии ассоциируется со снижением риска госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН у больных с ТДР (ОР 0,333, 95%ДИ 1,12-8,05, $p=0,035$).

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Арутюнов Г.П. Национальный проект ОРАКУЛ-РФ. Отчет о завершении исследования. Москва. VIII Национальный конгресс терапевтов 20.11.2013.
Arutyunov G.P. National Project ORACLE-RF. Completion of the study report. Moscow. VIII National Congress of Therapists 20.11.2013 [In Russian].
- Арутюнов Г.П. Повторные госпитализации больных с синдромом острой декомпенсации ХСН. Особенности, прогностическая значимость, новые подходы к снижению риска их возникновения. Русский медицинский журнал: Кардиология. Эндокринология. 2013; 12: 612-616.
Arutyunov G.P. Re-hospitalization of patients with syndrome of acute decompensated heart failure. Features, predictive value, new approaches to reduce the risk of their occurrence. Russian Medical Journal: Cardiology. Endocrinology. 2013; 12: 612-616 [In Russian].
- Ватутин Н.Т., Христиненко М.А., Кетинг Е.В. Эффективность и безопасность буспилона гидрохлорида у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами и хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Архів клінічної та експериментальної медицини. 2014; 23(1): 28-31.
Vatutin N.T., Khristichenko M.A., Keting E.V. Efficacy and safety of buspirone hydrochloride in patients with anxiety and depressive disorders and chronic heart failure of ischemic origin. Archive of clinical and experimental medicine. 2014; 23 (1): 28-31 [In Russian].
- Маляров С.А. Взаимозависимость кардиоваскулярной патологии и аффективных нарушений. Украинский медицинский часопис. 2012; 6: 42-44.
Malyarov S.A. The interdependence of cardiovascular disease and affective disorders. Ukrainian medical chasopys. 2012; 6: 42-44 [In Russian].
- Ресина И.А. Выявление состояний депрессии и тревоги, качество жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью. Актуальные вопросы военной и практической медицины. Сб. трудов II научно-практической конференции врачей Приволжско-Уральского военного округа. Оренбург. 2001.
Resina I.A. Identifying of depression and anxiety, quality of life in patients with chronic heart failure. Actual questions of military and practical medicine. Collected papers of II scientific-practical medical conference of the Volga-Ural Military District. Orenburg. 2001 [In Russian].
- Янковская В.Л. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность. Молодой ученый. 2014; 17: 223-227.
Yankovskaya V.L. Depression and chronic heart failure. Young scientist. 2014; 17: 223-227 [In Russian].
- Carels R.A. The association between disease severity, functional status, depression and daily quality of life in congestive heart failure patients. R.A. Carels. Qual Life Res. 2004; 13(1): 63-72.
- Chung M.L. Antidepressants do not improve event-free survival in patients with heart failure when depressive symptoms remain. M.L. Chung, R.L. Dekker, T.A. Lennie et al. Heart Lung. 2013; 42(2): 85-91.
- Diez-Quevedo C. Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. C. Diez-Quevedo, J. Lupón, B. González. Int J Cardiol. 2013; 167(4): 1217-1225.
- Holzapfel N. Self-care and depression in patients with chronic heart failure N. Holzapfel, B. Löwe, B. Wild et al. Heart Lung. 2009; 38(5): 392-397.
- Jiang W, Alexander J, Christopher E et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. Arch. Intern. Med. 2001; 161 (15): 1849-1856.
- Sullivan M.D. Depression and health status in elderly patients with heart failure: a 6month prospective study in primary care. M.D. Sullivan, K. Newton, J. Hecht et al. Am. J. Geriatr. Cardiol. 2004; 13(5): 252-260.
- Suzuki T. Impact of clustered depression and anxiety on mortality and rehospitalization in patients with heart failure. T. Suzuki, T. Shiga, K. Kuwahara. J. Cardiol. 2014; 64(6): 456-462.
- Tsuyuki R.T. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. R.T. Tsuyuki, R.S. McKelvie, J.M. Arnold et al. Arch. Intern. Med. 2001; 161(19): 2337-2342.

А

Статья получена/Article received 18.07.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 20.02.2017 г.

**М.В. Кручинина*¹, С.А. Курилович¹, А.А. Громов¹,
В.М. Генералов², А.С. Сафатов², Г.А. Буряк², Г.В. Шувалов³**

¹— Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», лаборатория гастроэнтерологии, Новосибирск, Россия

²— Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный Научный Центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», отдел биофизики и экологических исследований, п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

³— Федеральное государственное унитарное предприятие Сибирский научно-исследовательский институт метрологии, Новосибирск, Россия

СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ: СОПОСТАВЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И НЕПРЯМОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ ПЕЧЕНИ

**M.V. Kruchinina*¹, S.A. Kurilovich¹, A.A. Gromov¹, V.M. Generalov²,
A.S. Safatov², G.A. Buryk², G.V. Shuvalov³**

¹— Federal State Budgetary of Scientific Institution "Institution of Internal and Preventive Medicine", Laboratory of gastroenterology, Novosibirsk, Russia

²— The State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Department of Biophysics and ecological researches, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia

³— Siberian Scientific Research Institute for Metrology, ROSSTANDART, Novosibirsk, Russia

A METHOD OF INTEGRATED ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS DEGREE: A COMPARISON OF THE OPTICAL METHOD FOR THE STUDY OF RED BLOOD CELLS AND INDIRECT ELASTOGRAPHY OF THE LIVER

Резюме

Представлен способ комплексной оценки степени выраженности фиброза печени, основанный на сопоставлении данных, полученных при исследовании электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов методом диэлектрофореза с помощью электрооптической системы детекции клеток и метода непрямо́й эластометрии. Установлена высокая степень сопоставимости результатов по вышеописанным методам при стадиях фиброза F 2-4 при отсутствии выраженного цитолиза, холестаза, иммуновоспалительного синдрома, синдрома перегрузки металлами. При наличии подъема активности трансаминаз, гаммаглутамилтранспептидазы более 5 норм, выраженной диспротеинемии, синдромов перегрузки железом, медью для повышения точности в определении степени фиброза печени необходимо параллельное использование методов диэлектрофореза и непрямо́й эластометрии. При оценке динамики изменения степени выраженности фиброза в ходе противовирусной терапии более точен метод непрямо́й эластометрии, а в ходе лечения неалкогольной жировой болезни печени — метод диэлектрофореза. В случаях ограничений по использованию метода непрямо́й эластометрии (выраженное ожирение, асцит, желчнокаменная болезнь, беременность, наличие водителей ритма, протезов) для определения стадии фиброза может быть использован метод диэлектрофореза эритроцитов. Одновременное использование обоих методов (с использованием выявленных дискриминирующих значений) позволяет снизить или нивелировать их недостатки, зависимость от ассоциированных синдромов, расширить возможности их применения, повысить диагностическую точность в определении каждой из стадий фиброза печени. Комплексное применение обоих методов — непря-

*Контакты/Contacts. E-mail: kruchmargo@yandex.ru

мой эластометрии и диэлектрофореза эритроцитов — для определения степени выраженности фиброза печени позволяет достичь высоких уровней чувствительности (88,9%) и специфичности (100%) по сравнению с «золотым стандартом» — биопсией печени.

Ключевые слова: фиброз печени, стадия, диагностика, диэлектрофорез эритроцитов, непрямая эластометрия

Для цитирования: Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А., Генералов В.М., Сафатов А.С., Буряк Г.А., Шувалов Г.В. СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ: СОПОС-ТАВЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И НЕПРЯМОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ ПЕЧЕНИ. Архив внутренней медицины. 2017;7(2): 121-130. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-121-130

Abstract

The presented method of integrated assessment of liver fibrosis degree based on the comparison of the data obtained in the study of electric and viscoelastic parameters of erythrocytes by the dielectrophoresis method using the electro-optical system of the detection cells and method for indirect elastometry. A high degree of comparability of the results of the above-described methods was established when the degree of fibrosis F 2-4 in the absence of marked cytolysis, cholestasis, inflammatory syndrome, metal overload. It is shown that parallel using the methods of dielectrophoresis and indirect elastography is needed in the presence of a rise of transaminases, gammaglutamyltranspeptidase more than 5 norms, expressed dysproteinemia, syndromes of iron overload, copper to increase the accuracy in determining the degree of liver fibrosis. The evaluation of dynamics of changes of the degree of fibrosis during antiviral therapy is more accurate by the method of indirect elastometry, and the method of dielectrophoresis is preferable in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. In cases of restrictions on the use of the method for indirect elastography (marked obesity, ascites, cholelithiasis, pregnancy, presence of pacemaker, prosthesis) to determine the degree of fibrosis the method of dielectrophoresis of red blood cells can be used. Simultaneous use of both methods (using the identified discriminatory values) allows to reduce or to neutralize their disadvantages, dependence on associated syndromes, to expand the possibilities of their application, to improve the diagnostic accuracy in determining each of the degrees of liver fibrosis. Integrated application of both methods — indirect elastography and dielectrophoresis of red blood cells — for determining the degree of liver fibrosis allows to achieve high levels of sensitivity (88.9 percent) and specificity (100 percent) compared to the "gold standard" — biopsy of the liver.

Key words: liver fibrosis, degree, diagnosis, dielectrophoresis of red blood cells, indirect elastography

For citation: Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A., Generalov V.M., Safatov A.S., Buryk G.A., Shuvalov G.V. A METHOD OF INTEGRATED ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS DEGREE: A COMPARISON OF THE OPTICAL METHOD FOR THE STUDY OF RED BLOOD CELLS AND INDIRECT ELASTOGRAPHY OF THE LIVER. Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 121-130. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-121-130

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-121-130

AUC — area under the curve — площадь под кривой, CAP — controlled attenuation parameter — контролируемый параметр затухания, HBV- hepatitis B virus — вирус гепатита В, HCV — hepatitis C virus — вирус гепатита С, ROC-анализ — Receiver Operator Characteristic — операционная характеристика приёмника, АБП — алкогольная болезнь печени, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГ — вирусный гепатит, ГТГП — гаммаглутамилтрансептидаза, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДЭФ — диэлектрофорез, ИФА — иммуноферментный анализ, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НЭМ — непрямая эластометрия печени, ПЦР — полимеразноцепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХГВ — хронический гепатит В, ХГС — хронический гепатит С, ЩФ — щелочная фосфатаза

Введение

Установление стадии фиброза печени продолжает оставаться одним из наиболее важных вопросов гепатологии, поскольку этот показатель является наиболее значимым для прогноза пациента с диффузными заболеваниями печени, определяет тактику лечения [1]. Доступные в клинической практике методы выявления степени выраженности фиброза печени (биохимический, методы визуализации, исследование биоптатов печени с последующей полуколичественной оценкой морфологических изменений, касаемых выраженности фиброза и др.) зачастую сложны по пробоподготовке, отличаются высокими время- и трудозатратами, значительной стоимостью реактивов, оборудования. Биопсия печени, которая считается эталоном при определении стадии фиброза печени, также имеет ряд существенных недостатков: это инвазивность процедуры, наличие целого ряда связанных с инвазивностью осложнений, зависимость полученного результата от квалификации морфолога, места взятия биоптата, порой недостаточный объем исследуемого материала для суждения о состоянии всего органа [4, 13].

Разработки неинвазивных методов диагностики фиброза в последние годы ведутся в нескольких направлениях: определение сывороточных маркеров фиброза (медиаторов фиброгенеза и косвенных биохимических показателей) [16, 19, 25, 26, 27], использование методов визуализации (эластометрия, доплеровское исследование сосудов печени, ультразвуковое исследование в В-режиме, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) [3, 15, 17, 18, 23, 28], причем в последних отсутствуют четкие критерии разграничения стадий фиброза печени. Кроме того, современные методы определения степени выраженности фиброза печени имеют разные уровни чувствительности и специфичности, зачастую предполагают предварительную информацию об этиологии процесса, требуют учета ряда условий, которые могут сказаться на интерпретации результатов.

Метод непрямой эластометрии печени [13, 23, 24], основанный на количественной оценке эластичности печеночной ткани, отличается рядом преимуществ: неинвазивность, исследование именно ткани печени, небольшое влияние квалификации оператора, больший исследуемый объем материала

(в 100-200 раз, чем при биопсии печени), высокая скорость выполнения, возможность исследования пациентов в динамике с патологией печени любого генеза. Однако применение метода ограничено компенсированной патологией печени, он не рекомендован у беременных, пациентов с желчнокаменной болезнью; асцит и выраженное ожирение, анатомические особенности (спайки, очень узкие междолевые промежутки) не дают возможность провести исследование. Кроме того, без активации функции САР (определение уровня стеатоза) оператор получает интегральную картину (истинный фиброз + стеатоз), что затрудняет верификацию диагноза [28].

Поэтому проблема установления стадии фиброза печени продолжает оставаться актуальной.

Ранее нами были представлены результаты исследований по определению стадии фиброза печени с помощью электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, определенных с помощью метода диэлектрофореза с использованием электрооптической системы детекции клеток [2, 8, 11, 20, 21]. Перспективность полученных результатов, возможность параллельного исследования пациентов аппаратом «Фиброскан» определило **цель настоящей работы**: сопоставление оптического метода исследования эритроцитов и непрямой эластометрии печени у пациентов с диффузной патологией печени, и предложить способ комплексной оценки степени выраженности фиброза печени.

Материалы и методы

На базе клинко-диагностического отделения «НИИТПМ» было обследовано 134 пациента, в т.ч. 61 женщина (45,5%), 73 мужчины (54,5%) в возрасте от 16 до 75 лет (средний возраст $48,1 \pm 1,14$ года), с диффузными заболеваниями печени различного генеза и без таковых, обратившихся с профилактической целью. Из них 17 пациентов были обследованы в динамике проводимой терапии.

Пациенты обращались за проведением непрямой эластометрии с целью верификации диагноза диффузной патологии печени, обследования с профилактической целью или оценки эффективности проводимой терапии при установленном диагнозе. В последнем случае диагноз был установлен на базе клиническо-биохимического и инструментальных исследований, включая ультрасонографическое, непрямую эластометрию, а также исследования маркеров вирусных гепатитов, анкеты по потреблению алкоголя. Для установления вирусного генеза заболевания использовали обнаружение серологических маркеров методом иммуноферментного анализа (ИФА) и (или) ДНК и РНК вирусов методом полимеразноцепной реакции (ПЦР), в том числе, в режиме

real-time (при чувствительности метода 10^5 копий/мл для ДНК HBV). Вирусная РНК выявлена методом ПЦР с помощью коммерческих наборов Amplicor («Roche Diagnostics», Nutley, NJ) (нижняя граница концентраций 42 МЕ/мл) и кинетической ПЦР в режиме real-time с использованием тест-системы Heptamax (Quest) (нижняя граница концентраций 50 МЕ/мл, верхняя граница — 50×10^6 МЕ/мл). Алкогольная этиология процесса верифицирована при отрицательных результатах ИФА сывороточных маркеров вирусов и достоверно подтвержденном систематическом потреблении алкоголя. Биохимические, морфометрические исследования, выявление маркеров вирусных гепатитов С, В и D ИФА, ПЦР проводились по стандартным методикам. В качестве стандарта в определении стадии фиброза были использованы данные биопсии печени, выполненные у 19 больных.

Критериями включения в исследование являлись: мужчины и женщины 16-75 лет с признаками диффузной патологии печени или без них, обратившиеся в целях обследования с профилактической целью; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Обследование выполнено с одобрения Комитета Биомедицинской Этики «НИИТПМ» (12.2015). Все обследуемые заполняли информированное согласие пациента на участие в обследовании.

В условиях клинко-диагностического отделения «НИИТПМ» пациентам были выполнены следующие **инструментальные исследования**: непрямая эластометрия печени (НЭМ), исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов методом диэлектрофореза.

Данные по биохимическим, инструментальным исследованиям, информация по маркерам вирусных гепатитов были предоставлены на основании ранее проведенных исследований в процессе верификации диагноза.

Для проведения исследования эритроцитов методом диэлектрофореза клетки красной крови получали из цельной крови пациентов, взятой из вены локтевого сгиба. Определение электрических и вязкоупругих параметров клеток красной крови (электропроводность мембран, индексы агрегации и деструкции эритроцитов, емкость мембран клеток, скорость движения эритроцитов к электродам, положение равновесной частоты, амплитуду деформации эритроцитов, поляризуемость клеток, обобщенные показатели вязкости и жесткости) проводили по методике, описанной в [2].

Компьютерная обработка данных осуществлялась с помощью программы CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода составила 7-12%.

По совокупности полученных результатов электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в соответствии с данными [41] пациентов относили к той или иной степени фиброза печени.

Тем же пациентам параллельно проводилось исследование методом непрямой эластометрии на аппарате FibroScan® 502 Echosens (Франция) с получением результата эластичности печени в кПа с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4.

Следующим этапом было сопоставление результатов двух методов — непрямой эластометрии и диэлектрофореза эритроцитов с точки зрения определения степени выраженности фиброза.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS, ver.17. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Достоверность различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Пирсона (при нормальном распределении), в случаях отклонения распределения от нормального использовались непараметрические критерии (U-критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, χ -квадрат). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05. Для сравнения независимых выборок был использован дисперсионный анализ. Для оценки значимости параметров эритроцитов, непрямой эластометрии с точки зрения дифференцирования степени фиброза был использован ROC-анализ с помощью построения приемных характеристических кривых (ROC-кривые).

Результаты и обсуждение

При анализе данных по этиологии диффузной патологии печени было установлено, что у 21 человек (15,7%) была выявлена вирусная этиология процесса (в 18 случаях диагностирован хронический гепатит С (ХГС), в 3-х — хронический гепатит В (ХГВ)). Биохимическая активность у большей части пациентов оказалась минимальной (13 человек): уровень трансаминаз, ГГТП не превышал 3 N, изменения в соотношении белковых фракций не выявлено. У 4 пациентов данной группы биохимическая активность соответствовала умеренной степени: уровень АЛТ и АСТ находился в пределах 3-5 N, отмечено повышение уровня общего билирубина, фибриногена, протромбинового индекса, была выявлена легкая диспротеинемия — незначительное снижение уровня альбуминов и нерезкое повышение α_2 - и γ -глобулинов. Повышение протромбинового

индекса, фибриногена в данной группе больных обусловлено гиперкоагуляцией по внешнему пути активации свертывания на фоне хронического воспалительного процесса (хронические обструктивные заболевания легких, хронический тонзиллит, заболевания пародонта). У 4 пациентов выявлены уровни трансаминаз, ГГТП, превышающие 5 N, билирубина со значительным преобладанием не прямой фракции ($73,4 \pm 6,2$ мкмоль/л). Отмечен повышенный уровень фибриногена, достоверное снижение протромбинового индекса; диспротеинемия у этих больных оказалась значительно выраженной с достоверным снижением уровня альбуминов и повышением уровней α_2 - и γ -глобулинов.

Большая часть пациентов с вирусными гепатитами имели низкую вирусную нагрузку (т.е. 10^4 копий/мл и менее для ХГВ; 2×10^6 копий/мл и менее для ХГС). У одного пациента с ХГС выявлена высокая степень виремии (более 2×10^6 копий/мл).

Пятеро пациентов с вирусными гепатитами были обследованы повторно в динамике проводимой противовирусной терапии. Большая часть пациентов с ХГС получали терапию ингибиторами NS5B полимеразы, NS3/4A протеазы, белка NS5A в течение 12 недель, у одного проведено лечение комбинированным препаратом Викайра Пак + рибавирин в течение 12 недель.

У 50 пациентов (37,3%) диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в рамках метаболического синдрома, биохимическая активность у пациентов данной группы была минимальной. Семь из них были обследованы повторно в динамике проводимой терапии.

В 7 случаях установлено алкогольное поражение печени (5,2%) с преобладанием умеренной биохимической активности гепатита. У 3 пациентов отмечен синдром перегрузки железом.

Лекарственное поражение печени предполагалось у 10 обследуемых (7,5%), при этом у 2 пациентов наблюдался выраженный синдром холестаза с повышением уровней ЩФ, ГГТП более 5 N, билирубина, особенно прямой фракции.

Смешанный генез заболевания выявлен у 27 обследуемых (20,1%), предполагавший наличие хронической вирусной инфекции на фоне хронического потребления алкоголя (в 21 случае — у троих пациентов наблюдался выраженный синдром цитолиза с уровнем трансаминаз более 5 N, оставшиеся имели минимальную — 10 пациентов — или умеренную биохимическую активность — 8 человек — гепатита). У троих пациентов с вирусно-алкогольным генезом заболевания выявлен синдром перегрузки железом. Четверо из указанной группы исследованы в динамике прово-

димой терапии (пациенты с ХГС получали терапию ингибиторами NS5B полимеразы, NS3/4A протеазы в течение 12 недель; двое больных с ХГВ — интерфероном ПЭГИФН альфа2b, ингибиторами обратной транскриптазы в течение 48 недель). У 6 пациентов смешанный генез предполагал наличие НАЖБП в сочетании с вирусным (4 случая) или лекарственным поражением печени (2 случая), биохимическая активность у этих пациентов была минимальная.

19 пациентам (12 — смешанный, 7 — вирусный генез) ранее с диагностической целью была выполнена биопсия печени (в 10 случаях определена F1-2, у 9 пациентов — F3-4), результаты которой были использованы для оценки чувствительности и специфичности комплексного определения степени фиброза.

10 пациентов (7,5%), обратившихся в клинико-диагностическое отделение, имели подтвержденный генотипированием синдром Жильбера, уровень общего билирубина находился в пределах 25,8-57,2 мкмоль/л, один из них провел исследование повторно через 6 месяцев.

9 обследуемых (6,7%) не имели признаков диффузной патологии печени или иных заболеваний внутренних органов и провели исследование с профилактической целью. У них отсутствовали отклонения в данных биохимических и инструментальных обследований.

При проведении непрямой эластометрии и исследовании электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов методом диэлектрофореза у обследуемых получены следующие результаты (таблица 1). Достоверность различий между группами с различной этиологией процесса по стадии фиброза печени представлена в таблице 2.

Таблица 1. Результаты исследования стадии фиброза методом непрямой эластометрии и диэлектрофореза в группах пациентов с диффузной патологией печени, отличающихся по этиологии процесса

Стадия фиброза печени/ Degree of liver fibrosis	Диффузная патология печени различного генеза: 1–ВГ, 2–НАЖП, 3–АБП, 4–лекарственный, 5–смешанный, 6–с-м Жильбера, 7–здоровые/ Diffuse liver pathology of different etiology: 1 — viral etiology, 2 — NALD, 3 — ALD, 4 — medicine, 5 — mixed, 6 — Gilbert's syndrome, 7 — healthy							Общее количество/ Total number, n
	1	2	3	4	5	6	7	
F0	11 (10)	26 (19)	1(0)	5 (7)	5 (4)	10(10)	9(9)	67
F1	6 (11)	11 (19)	3 (4)	4 (3)	5 (7)	0(0)	0(0)	29
F2	3 (0)	6 (8)	1 (2)	1 (0)	5 (7)	0(0)	0(0)	16
F3	1 (0)	5 (4)	2 (1)	0 (0)	8 (6)	0(0)	0(0)	16
F4	0 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	0(0)	0(0)	6
Общее количество (n) Total number (n)	21	50	7	10	27	10	9	134

Примечание: количество пациентов с выраженностью степени фиброза, определенной непрямой эластометрией, указано в таблице первой цифрой без наклона, методом диэлектрофореза — наклонной цифрой в скобках.

Из таблицы 1 следует, что максимальная степень совпадений (100%) между двумя методам наблюдается у здоровых обследуемых и пациентов с синдромом Жильбера. В случаях выраженного фиброза F 3-4 совпадение наблюдается в 63,4% случаев, F 2 — в 43,7% случаев, F 1 — в 41,4% случаев, F 0 — в 82,1% случаев.

Остальные группы пациентов требовали более детального анализа полученных результатов.

В группе **с хроническими вирусными гепатитами** 4 случая пациентов с F2 и F 3, определенными с помощью НЭМ, по данным ДЭФ оказались в группах с менее выраженным фиброзом. Эти пациенты имели выраженные проявления синдрома цитолиза и холестаза с подъемом уровня трансаминаз и ГГТП более 5N. Очевидно, данное обстоятельство сказалось на завышении стадии фиброза методом НЭМ. Меньшая стадия фиброза, определенная ДЭФ, у данных пациентов оказалась близкой к тому, что было определено при проведении биопсии печени. У одного пациента степень выраженности фиброза по ДЭФ, напротив, оказалась большей, чем по НЭМ. У данного больного выявлен высокий уровень виремии, который косвенно мог сказаться на состоянии параметров эритроцитов, что было показано нами ранее [9, 10].

У пациентов с **неалкогольной жировой болезнью печени** (8 пациентов) с продвинутыми стадиями фиброза F2-4 по НЭМ оказались в группах с меньшими степенями выраженности фиброза по ДЭФ. Вероятно, это может быть обусловлено тем, что непрямая эластометрия дает интегральную картину стеатоза и фиброза, поэтому результаты могут быть завышены [23, 28]. В этом случае метод ДЭФ отражает картину в печени более корректно. Вместе с тем, 7 пациентов, оцениваемых по НЭМ как не имеющие фиброза печени F0, по данным ДЭФ оказались в группе с F1.

Таблица 2. Достоверность различий между группами пациентов с различной этиологией по степени выраженности фиброза

Table 2. The significance of differences between groups of patients with different etiologies of fibrosis

Статистические показатели/ Statistical indices	Значение/ Value	Степень свободы (df)/ Degree of freedom	Статистическая значи- мость (2-сторонняя)/ Two sided statistical sig- nificance
χ-квадрат Пирсона Pearson's χ ²	50,070 ^a	24	0,001
Правдоподобное отношение Likelihood ratio	57,183	24	0,000
Двойная линейная ассоциация Double linear association	0,002	1	0,962
Количество действительных случаев (n) Number of cases (n)	134	-	-

Продолжение таблицы 2 / Continuation of table 2

Статистические показатели/ Statistical indices	Значение/ Values	Асимптотиче- ская стандартная ошибка ¹ / Asymptote to standard error	Аппроксимиро- ванный t-тест ² / Approximated t-test	Аппроксимирован- ная значимость/ Approximated significance
Интервал Пирсона Pearson's interval	0,004	0,082	0,048	0,962 ³
Порядковая корреляция Спирмена Spearman's rank correlation	-0,008	0,088	-0,088	0,930 ³
Количество действительных случаев (n) Number of cases (n)	134	-	-	-

Примечание:
¹Не предполагая нулевой гипотезы.
²Используя асимптотическую стандартную ошибку, предполагая нулевую гипотезу.
³На основе нормальной аппроксимации.

Данное обстоятельство могло быть связано с невысокой степенью чувствительности НЭМ в отношении начальных стадий фиброза (60-66%) [17, 18], вместе с тем, на параметры эритроцитов могли повлиять выраженные отклонения в липидном профиле, показателях углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом [7, 12, 22].

Группа больных с **алкогольным поражением печени** оказалась неоднородной: с одной стороны, более тяжелые стадии фиброза по данным НЭМ оказались в группах с меньшими стадиями по ДЭФ. Это касалось 3 больных с синдромом перегрузки железом. Данный факт уже отмечен рядом исследователей, отмечающих завышение результатов непрямой эластометрии в случаях перегрузки тяжелыми металлами (медь, железо) [3, 18]. С другой стороны, 2 пациента по данным ДЭФ оказались с более выраженным фиброзом, чем по НЭМ, что можно объяснить выраженным мембранотропным эффектом этанола, оказывающим воздействие на вязкоупругие характеристики эритроцитов [5, 6, 12].

У пациентов с **лекарственным поражением печени** различия по степени выраженности фиброза коснулись 2 больных с выраженным подъемом активности ГГТП (более 5N), что утяжелило стадию фиброза, определенную НЭМ [3, 14].

В группе пациентов со **смешанным генезом заболевания** отмечено перераспределение больных по степеням выраженности фиброза в связи с указанными выше обстоятельствами: утяжеление стадии фиброза при высоком уровне активности трансаминаз, ГГТП, наличии перегрузки железом при использовании метода НЭМ (они оказались в группах с меньшим фиброзом, определенных методом ДЭФ). Напротив, высокая вирусная нагрузка, высокие дозы алкоголя утяжеляли степень выраженности фиброза по ДЭФ, отражая степень воздействия этих факторов на клетки красной крови [2, 9, 10]. В этих случаях стадия фиброза была меньшей при определении методом НЭМ.

Как было указано ранее, 17 человек были исследованы **в динамике проводимой терапии**. Из них 9 человек получали противовирусную терапию (случаи вирусного и смешанного генеза поражения печени), 7 пациентов с НАЖБП обследованы в динамике снижения веса, 1 больной с вирусно-алкогольным гепатитом обследовался в динамике абстиненции, в оном случае повторное исследование было проведено пациенту с синдромом Жильбера по его желанию.

Из 9 пациентов, получавших противовирусную терапию, по данным НЭМ в 6 случаях наблюдался переход в более легкую стадию фиброза, в 3 случаях

степень выраженности фиброза осталась прежней. При оценке тех же пациентов ДЭФ большая часть пациентов (7 человек) демонстрировали прежнюю стадию фиброза, а в двух случаях даже отмечено ее утяжеление (на фоне терапии рибавирином, ингибиторами обратной транскриптазы). Подобные результаты, очевидно, отражают степень токсического воздействия противовирусных препаратов на клетки красной крови, что сказывается на завышении уровней фиброза печени. Очевидно, в данных случаях НЭМ отражает степень выраженности фиброза более корректно [14, 15].

В случаях пациентов с НАЖБП по данным НЭМ степень выраженности фиброза в динамике уменьшилась на 1-2 градации, по ДЭФ у 5 человек отмечено улучшение в пределах одной градации фиброза, у 2 больных показатели фиброза стали меньше на 1 градацию. Данная ситуация показывает, что, вероятно, метод ДЭФ более адекватно оценивает ситуацию со стадией фиброза печени, поскольку НЭМ в данном случае в большей степени отражает уменьшение стеатоза печени, а не истинного фиброза.

Таблица 3. Дискриминирующие значения вязкоупругих и электрических характеристик эритроцитов и величины эластичности печени у больных с диффузной патологией печени с разной степенью выраженности фиброза и диагностическая точность комплексного использования методов.

Table 3. Discriminatory values of viscoelastic and electric characteristics of erythrocytes and the value of hepatic elasticity in patients with diffuse liver disease with varying degrees of fibrosis and the diagnostic accuracy of integrated use of methods.

Показатели эритроцитов, размах значений эластичности печени в кПа/ Erythrocytes' indices, range of hepatic elasticity (kPa)	Стадия фиброза по METAVIR/ Fibrosis degree according to METAVIR				
	F0	F1	F2	F3	F4
Амплитуда деформации, [м]/ Deformation amplitude [m]	(2,4-3,1) ×10 ⁻⁶	(0,8-1,0) ×10 ⁻⁶	(0,58-0,7) ×10 ⁻⁶	(0,4-0,56) ×10 ⁻⁶	< 0,4×10 ⁻⁶
Обобщенный показатель жесткости, [Н/м]/ Rigidity [N/m]	(3,5-4,3) ×10 ⁻⁶	(4,8-6,0) ×10 ⁻⁶	(6,6-7,6) ×10 ⁻⁶	(9,6-10,7) ×10 ⁻⁶	>12,4×10 ⁻⁶
Обобщенный показатель вязкости, [Па·с]/ Viscosity, [Pa s]	0,24-0,38	0,49-0,61	0,62-0,72	0,75-0,83	>0,91
Индекс агрегации Er [усл.ед.]/ Erythrocyte aggregation index [a.u.]	0,46- 0,56	0,58-0,66	0,67- 0,73	0,74- 0,79	>0,80
Индекс деструкции Er/ Erythrocyte destruction index [%]	0,8-1,0	2,0-2,2	4,9-5,9	6,7±7,9	>8,0
Поляризуемость, [м³] (частота 10 ⁶ Гц)/ Polarizability [m³] (Frequency = 1MHz)	(9,6-1,0) ×10 ⁻¹⁵	(7,5-8,3) ×10 ⁻¹⁵	(5,8-7,0) ×10 ⁻¹⁵	(5,2-6,6) ×10 ⁻¹⁵	< 4,9×10 ⁻¹⁵
Электропроводность клеток, [См/м]/ Cells' electroconductivity [Sm/m]	(2,1-2,7) ×10 ⁻⁵	(4,8-5,8) ×10 ⁻⁵	(5,9-6,6) ×10 ⁻⁵	(7,0-8,0) ×10 ⁻⁵	> 8,3×10 ⁻⁵
Емкость клеток, [Ф]/ Cells' capacity [F]	(6,7-7,5) ×10 ⁻¹⁴	(5,8-6,5) ×10 ⁻¹⁴	(5,3-5,7) ×10 ⁻¹⁴	(4,3-4,9) ×10 ⁻¹⁴	< 3,2×10 ⁻¹⁴
Скорость движения Er к электродам, [мкм/с]/ Erythrocyte velocity towards electrodes [µm/s]	9,3-13,1	6,9-9,2	5,5-8,9	3,8-8	<4,2
Положение равновесной частоты, [Гц]/ Cross frequency [Hz]	(4,5-5,3) ×10 ⁵	(5,4-6,4) ×10 ⁵	(6,5-7,3) ×10 ⁵	(7,4-8,1) ×10 ⁵	> 8,2×10 ⁵
Размах значений эластичности печени (кПа)/ Range of hepatic elasticity (kPa)	1,5-5,8	5,9-7,2	7,3-9,5	9,6-13	Более 13
Диагностическая точность совокупности методов/ Diagnostic accuracy of the whole set of methods, %	88,9	92,2	94,7	95,4	98,7

Пациент с алкогольно-вирусным генезом, обследованный в динамике абстиненции (3 месяца), продемонстрировал снижение степени выраженности фиброза по ДЭФ (что, скорее, отражает уменьшение токсического действия этанола и ацетальдегида на эритроциты [2, 5, 12]) и сохранение стадии фиброза F2-3 по данным НЭМ (что, очевидно, отражает истинную картину в печени).

Стадия фиброза, равная нулю, у пациента с синдромом Жильбера совпала при определении обоими методами.

Совокупное применение обоих методов для оценки степени выраженности фиброза позволило существенно снизить недостатки описанных подходов и существенно поднять чувствительность и специфичность по отношению к отдельным стадиям фиброза по сравнению с применением каждого метода в отдельности. В таблице 3 представлены дискриминирующие значения наиболее значимых параметров вязкоупругих и электрических характеристик эритроцитов и величины эластичности печени у боль-

ных с диффузной патологией печени с разной степенью выраженности фиброза и диагностическая точность комплексного использования методов.

Проведенные ранее исследования выявили, что метод диэлектрофореза при определении стадии фиброза печени имеет показатель чувствительности — 75%, показатель специфичности — 80%, показатель прогностической ценности «+» результата составил 85,7%, показатель прогностической ценности «-» результата составил 66,7%, показатель — индекс точности составил 76,9% [14]. Метод непрямо́й эластометрии при определении степени выраженности

фиброза печени демонстрирует чувствительность от 66% на стадии F0-1 до 95,5% на стадии F3-4, специфичность — 94% [23, 24].

Для оценки значимости методов НЭМ и ДЭФ с точки зрения определения стадии фиброза печени был использован ROC-анализ с помощью построения приемных характеристических кривых (ROC-кривые) для каждого метода отдельно и их совокупности, результаты которого представлены на рисунке 1. Получены достаточные уровни AUC для непрямо́й эластометрии (0,87), метода диэлектрофореза эритроцитов (0,74) в отдельности, которые повысились при комплексном использовании обоих методов до 0,92, что показывает достаточно высокие уровни показателей чувствительности и специфичности в установлении стадии фиброза.

Таблица 4 демонстрирует результаты оценки комплексного применения методов непрямо́й эластометрии и определения электрических и вязкоупругих характеристик клеток красной крови методом диэлектрофореза пациентов с диффузной патологией печени различной этиологии для установления стадии фиброза по сравнению с данными биопсии печени, выполненной ранее у 19 пациентов.

Ниже приведены вычисления основных характеристик метода по Гринхальх Т. [4].

Чувствительность	$8 : (8 + 1) \times 100\% = 88,9\%$
Специфичность	$10 : (10 + 0) \times 100\% = 100\%$
Прогностическая ценность «+» результата метода	$8 : (8 + 0) \times 100\% = 100\%$
Прогностическая ценность «-» результата метода	$10 : (1 + 10) \times 100\% = 90,9\%$
Индекс точности	$(8 + 10) / (8 + 0 + 1 + 10) \times 100\% = 94,7\%$

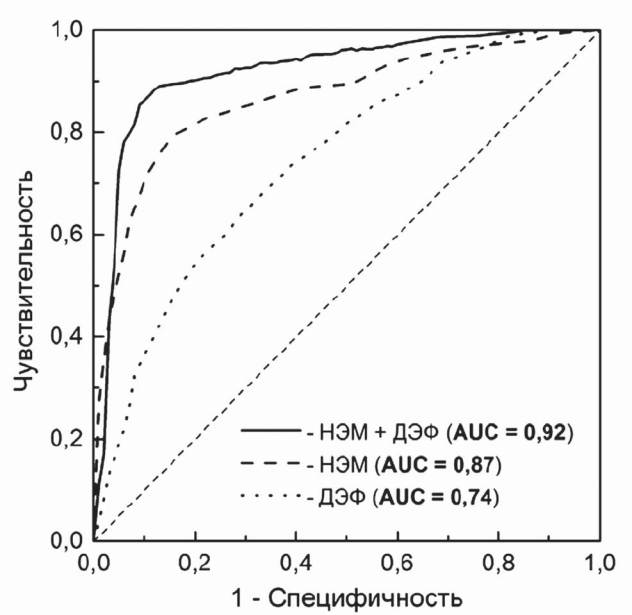


Рисунок 1. ROC-кривые методов непрямо́й эластометрии, диэлектрофореза эритроцитов в отдельности и комплекса данных методов для определения стадии фиброза печени
Figure 1. ROC curves for the indirect elastometry method, the method of dielectrophoresis and for both methods simultaneously used for determination of liver fibrosis degree

Таблица 4. Результаты оценки комплексного применения методов непрямо́й эластометрии и определения электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов методом диэлектрофореза пациентов с диффузной патологией печени различной этиологии для определения стадии фиброза по сравнению с данными биопсии печени.
Table 4. The results of the assessment comprehensive use of indirect methods and elastography study of electric and viscoelastic parameters of erythrocytes dielectrophoretic patients with diffuse liver disease of various origins to determine the degree of fibrosis compared with liver biopsy.

Результаты комплекса методов НЭМ и ДЭФ/ Results of indirect elastography and dielectrophoresis methods	Результаты биопсии печени/ Results of a liver biopsy	
	Фиброз F3-F4 n = 9 случаев/ Fibrosis F3-F4 n = 9 cases	Фиброз F1-F2 n = 10 случаев/ Fibrosis F1-F2 n = 10 cases
Фиброз F3-F4 n = 8 случаев/ Fibrosis F3-F4 n = 8 cases	Истинно положительный фиброз F3-F4 n = 8/ True positive fibrosis F3-F4 n = 8 cases	Ложно положительный фиброз F1-F2 n = 0/ False-positive fibrosis F1-F2 n = 0 cases
Фиброз F1-F2 n = 11 случаев/ Fibrosis F1-F2 n = 11 cases	Ложно отрицательный фиброз F3-F4 n = 1/ True positive fibrosis F3-F4 n = 1 case	Истинно положительный фиброз F1-F2 n = 10/ False-positive fibrosis F1-F2 n = 10 cases

Проведенный анализ выявил высокие значения чувствительности (88,9%) и специфичности (100%), прогностической ценности положительного (100%) и отрицательного результата (90,9%), а также индекса точности (94,7%). Возросшие уровни данных значений при параллельном исследовании методами не прямой эластометрии и диэлектрофореза эритроцитов по сравнению с изолированным использованием вышеуказанных методов для верификации стадии фиброза печени дают возможность предположить необходимость и преимущества такого комплексного подхода. В то же время, выявленное несоответствие по одному пациенту со стадией фиброза F3-F4 по данным биопсии и комплексу НЭМ+ДЭФ является, вероятно, свидетельством ограничений возможностей методов, причем не только не прямой эластометрии [3] и диэлектрофореза, но и биопсии печени [14], особенно в связи с неоднородностью поражения различных отделов печени. Комплексный подход приобретает особую ценность в оценке эффективности проводимой терапии (как было показано ранее). Особенно важны перспективы в определении истинно положительных результатов начальных степеней фиброза F1-F2 (по данным прогностической ценности «-» результата) в связи с возможностью ранней диагностики и своевременного назначения комплекса терапевтических, адаптационных мероприятий.

Заключение

Таким образом, сопоставление методов не прямой эластометрии и диэлектрофореза с точки зрения определения стадии фиброза печени позволяет сделать следующие выводы:

1. Максимальная степень совпадения результатов исследования (100%) с указанными методами наблюдается у здоровых людей и пациентов без диффузной патологии печени (на примере синдрома Жильбера).
2. При наличии признаков диффузной патологии печени результаты по нулевой степени фиброза совпадают в 82,1% случаев, по F2-3 — в 41-43,7% случаев, по F4 — в 63,4% случаев.
3. Завышение результатов при определении степени выраженности фиброза методом не прямой эластометрии отмечено при наличии выраженного синдрома цитолиза с подъемом уровня активности трансаминаз более 5N, холестаза (ГТПП более 5-10N), синдрома перегрузки железом, выраженного стеатоза печени.
4. Завышение уровней фиброза при исследовании параметров эритроцитов методом диэлектрофореза связано с наличием выраженного токсического воздействия на клетки красной крови со стороны эта-

нола и его метаболитов, лекарственных препаратов, косвенного влияния высокой вирусной нагрузки.

5. В динамике проводимой противовирусной терапии, абстиненции более корректно отражает изменение стадии фиброза не прямая эластометрия, а при лечении неалкогольной жировой болезни печени — метод диэлектрофореза.

6. Одновременное использование обоих методов (с использованием выявленных дискриминирующих значений) позволяет снизить или нивелировать их недостатки, зависимость от ассоциированных синдромов, расширить возможности их применения, повысить диагностическую точность в определении каждой из стадий фиброза печени.

7. Комплексное применение обоих методов — не прямой эластометрии и диэлектрофореза эритроцитов для определения степени выраженности фиброза печени позволяет достичь высоких уровней чувствительности (88,9%) и специфичности (100%) по сравнению с «золотым стандартом» — биопсией печени.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. М., 2008; 700. Gastroenterology. National guidelines. Red.: Ivashkin V.T., Lapina T.L. Moscow, 2008; 700 [in Russian].
2. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурманов А.Г. и др. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. Новосибирск, 2011; 172. Generalov V.M., Kruchinina M.V., Durymanov A.G. et al. Dielectrophoresis in diagnosing of infectious and noninfectious diseases. Novosibirsk, 2011; 172 [in Russian].
3. Глушенков Д.В., Павлов Ч.С., Маевская М.В. и др. Возможности эластометрии и фибро-теста в диагностике цирроза печени. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2008; 18(1): 9. Glushenkov D.V., Pavlov Ch.S., Maevskaya M.V. et al. Features of elastometry and fibro-test in diagnosing of liver cirrhosis. Rossiiskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2008; 18(1): 9 [in Russian].
4. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. М., 2004; 240. Grinhalkh T. Basics of Evidence-Based Medicine. Moscow, 2004; 240 [in Russian].
5. Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А. и др. Алкогольное поражение печени: взаимосвязь электрических, вязкоупругих характеристик эритроцитов и структуры их мембран. Вестник НГУ. 2008; 6(2): 96-103. Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A. et al. Alcoholic liver

- disease: relationship of electrical, viscoelastic characteristics of erythrocytes and their membrane structure. Vestnik NGU. 2008; 6(2): 96-103 [in Russian].
6. Кручинина М.В., Генералов В.М., Курилович С.А. и др. Диэлектрофорез эритроцитов в диагностике диффузных заболеваний печени различной этиологии. Архив внутренней медицины. 2011; 2: 58-63. Kruchinina M.V., Generalov V.M., Kurilovich S.A. et al. Dielectrophoresis of erythrocytes in the diagnosing of diffuse liver diseases of various etiologies. Arkhiv Vnutrenney Meditsiny. 2011; 2: 58-63 [in Russian].
7. Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А. и др. Особенности параметров эритроцитов у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Вестник НГУ. 2011; 9(3): 68-76. Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A. et al. Features of the parameters of erythrocytes in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Vestnik NGU. 2011; 9(3): 68-76 [in Russian].
8. Кручинина М.В., Генералов В.М., Генералов К.В. и др. Определение степени фиброза печени методом диэлектрофореза. Вестник НГУ. 2013; 11(2): 66-75. Kruchinina M.V., Generalov V.M., Generalov K.V. et al. Determining the degree of liver fibrosis by dielectrophoresis method. Vestnik NGU. 2013; 11(2): 66-75 [in Russian].
9. Кручинина М.В., Курилович С.А., Воевода М.И. и др. Хронический вирусный гепатит В: взаимосвязь электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов с вирусной активностью. Архив внутренней медицины. 2014; 4(18): 64-71. Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Voevoda M.I. et al. Chronic viral hepatitis B: relationship of electrical and viscoelastic characteristics of red blood cells with viral activity. Arkhiv Vnutrenney Meditsiny. 2014; 4(18): 64-71 [in Russian].
10. Кручинина М.В., Курилович С.А., Воевода М.И. и др. Ассоциации параметров эритроцитов с уровнем вирусной нагрузки у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Вестник НГУ. 2015; 13(2): 5-17. Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Voevoda M.I. et al. Associations of erythrocyte parameters with viral load in patients with chronic viral hepatitis C. Vestnik NGU. 2015; 13(2): 5-17 [in Russian].
11. Кручинина М.В., Воевода М.И., Курилович С.А. и др. Неинвазивный способ диагностики степени фиброза печени. Патент № 2567846. Опубл. 10.11.2015. Бюл. № 31. Kruchinina M.V., Voevoda M.I., Kurilovich S.A. et al. A non-invasive method for diagnosing the degree of liver fibrosis. Patent № 2567846. Opublikovan 10.11.2015. Bulletin № 31 [in Russian].
12. Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А. и др. К вопросу о дифференциальной диагностике алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 7: 36-45. Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A. et al. To the question of differential diagnosis of alcohol and nonalcoholic fatty liver disease. Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2016; 7: 36-45 [in Russian].
13. Павлов Ч.С. Эластометрия или биопсия печени: как сделать правильный выбор? Рос. мед. вести. 2008; 12(1): 31-37. Pavlov Ch.S. Elastometry or liver biopsy: how to make the right choice? Rossiyskie Meditsynskie Vesti. 2008; 12(1): 31-37 [in Russian].
14. Подымова С.Д. Болезни печени. М., 1993; 544. Podymova S.D. Liver diseases. Moscow, 2005; 767 [in Russian].
15. Barreiro P., Martin-Carbonero L., Nunez M. et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3. Clin. Infect. Dis. 2006; 42(7): 1032-1039.
16. Castera L., Vergniol J., Foucher J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005; 128: 343-350.
17. Castera L., Foucher J., Bertet J. et al. FibroScan and FibroTest to assess fibrosis in HCV with normal aminotransferases. Hepatology. 2006; 43(2): 373-374.
18. Foucher J., Castera L., Bernard P.H. et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 18(4): 411-412.
19. Kelleher T.B., Afdhal N. Noninvasive assessment of liver fibrosis. Clin. Liver Dis. 2005; 9(4): 667-683.
20. Kruchinina M., Voevoda M., Peltek S. et al. Application of optical methods in blood studies upon evaluation of severity rate of diffuse liver pathology. Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2013; 3(2): 115-123.
21. Kruchinina M., Voevoda M., Peltek S. et al. Comment on optical methods in blood studies upon evaluation of severity rate of diffuse liver pathology. International Journal of New Technology and Research (IJNTR). 2016; 2(4): 7-12.
22. Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A. et al. Peculiarities of erythrocytic parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2016; 6(1): 6-14.
23. Luo J.W., Shao J.H., Bai J. et al. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis. Zhonghua Gan Bing ZaZhi. 2006; 14(5): 395-397.
24. Mendoza J., Gomez-Dominguez E., Moreno-Otero R. Transient elastography (Fibroscan), a new non-invasive method to evaluate hepatic fibrosis. Med. Clin. (Barc). 2006; 126(6): 220-222.
25. Myers R.P., Ratziu V., Charlotte F. et al. Biochemical markers of liver fibrosis: a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97: 2419-2425.
26. Myers R.P., de Torres M., Imbert-Bismut F. et al. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count and the age-platelet index. Dig. Dis. Sci. 2003; 48: 146-153.
27. Poynard T., Imbert-Bismut F., Ratziu V. et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. J. Viral Hep. 2002; 9: 128-133.
28. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M. et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med. Biol. 2003; 29(12): 1705-1713.

A

Статья получена/Article received 09.10.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
27.01.2017 г.

Е.В. Синбухова*, А.Д. Кравчук, А.Ю. Лубнин,
Г.В. Данилов, В.А. Охлопков, Л.А. Степнова

ФГАУ НИИ Нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва, Россия

ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕФЕКТАМИ ЧЕРЕПА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

E.V. Sinbukhova*, A.D. Kravchuk, A.Yu. Lubnin,
G.V. Danilov, V.A. Ochlopkov, L.A. Stepnova

Scientific Research Neurosurgery Institute named after the academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia

DYNAMICS OF COGNITIVE FUNCTION OF PATIENTS WITH DEFECTS OF THE SKULL AFTER RECONSTRUCTIVE SURGERY

Резюме

В связи с высокой социальной значимостью последствий черепно-мозговой травмы, динамика когнитивных функций на фоне восстановительной реконструктивно-пластической хирургии вызывает интерес у исследователей во всем мире, однако данная тема недостаточно изучена. Большое число пациентов с костными дефектами черепа вследствие черепно-мозговой травмы и дефектами черепа после оперативных вмешательств по поводу опухолей, и как следствие возможное когнитивное снижение у таких пациентов обуславливает необходимость изучения и оценки возможности его компенсации в результате проведения реконструктивно-пластической хирургии черепа. *Материал и методы.* В нашей работе проведено нейропсихологическое исследование 54 пациентам (12 женщинам и 42 мужчинам), которым выполняли реконструктивно-пластические операции по поводу дефектов черепа (посттравматических или в результате удаления новообразований). Средний возраст пациентов составил $33,1 \pm 11,29$ лет. Все пациенты были осмотрены медицинским психологом до операции, на первые, третьи, и седьмые/восьмые сутки после ее проведения. Для психологической диагностики использовались шкалы MoCA, FAB, HADS, таблицы Шульте, оценки ситуативной и личностной тревожности по Ч.Д. Спилбергеру — Ю.Л. Ханину, комплект стимульных материалов. Всем пациентам предлагалось субъективно оценить их внешность: до получения дефекта, до операции, после проведенного лечения по специально разработанному для нейрохирургических пациентов опроснику [8], так же в исследовании использовался метод проективного рисования, для чего пациентам предлагалось выполнять серии рисунков на заданные темы. *Цель исследования* — изучить изменения когнитивных функций, уровня депрессии, тревожности у пациентов с послеоперационными костными дефектами черепа после выполнения реконструктивно-пластических операций. *Заключение.* Полученные данные позволили выявить статистически значимое раннее послеоперационное улучшение когнитивных функций на фоне реконструктивно-пластической хирургии. Получены статистически значимые результаты снижения уровня депрессии, ситуативной и личностной тревожности, улучшения эмоционального состояния пациентов после проведенной операции, на фоне ежедневных занятий с психологом при помощи Арт-терапии (проективного рисования).

Ключевые слова: когнитивные функции, депрессия, тревожность, реконструктивная хирургия

Для цитирования: Синбухова Е.В., Кравчук А.Д., Лубнин А.Ю., Данилов Г.В., Охлопков В.А., Степнова Л.А. ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕФЕКТАМИ ЧЕРЕПА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(2): 131-138. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-131-138

Abstract

Due to the high social significance of traumatic brain injury and its consequences, dynamics of cognitive functions at the background of the reduction of reconstructive and plastic surgery is of interest to researchers in the world, but this topic is not sufficiently studied. A large number of patients with bone defects of the skull due to a traumatic brain injury and skull defects after surgery for tumors, and as a consequence of possible cognitive deficits of these patients makes it necessary to study and assess the possibility of its compensation as a result of reconstructive plastic

*Контакты/Contacts. E-mail: ESinbukhova@nsi.ru

surgery of the skull. *Material and methods.* In our study, we examined 54 patients (12 women and 42 men) in surgical treatment neurotrauma department (reconstructive surgery) after traumatic brain injury or skull defect after surgical removal of tumors. The average age of patients is 33,09 years. All patients were examined by a psychologist before surgery, and on the first, third, and seventh-eighth day after the surgery. MoCA, FAB, Schulte tables, HADS, Spielberger-Hanin anxiety test, a set of stimulus materials for neuropsychological diagnosis, all patients were asked to subjectively evaluate their appearance: until defect acquisition prior to surgery after treatment (see questionnaire by Sinbukhova E.[8]), also was used projective drawing method, where patients were asked to perform a series of drawings on the given topics. In our study to reduce the high level of situational and personal anxiety of the patients they had Art-therapy sessions with a psychologist before surgery and from the second day after it. *The purpose of research* is to study the changes in cognitive function, level of depression, anxiety of patients with postoperative bone defects of the skull after a reconstructive-plastic surgery. *Keywords* cognitive function, depression, anxiety, reconstructive surgery. *Results* On the 3 days after surgery, a statistically significant increase was observed in the evaluation according MoCA (preoperative mean value — 22 points, 3 days after the operation — 24 points, $p = 0,0002033$). Before check out (MoCA) significant improvement in cognitive function was confirmed. Depression, personal and situational anxiety was significantly reduced by the time check out. By the time of check out the emotional state of the patients showed significant improvement of emotional state level to the level prior to the defect acquisition. Subjective evaluation of appearance by the time of check out of patients showed a significant recovery of subjective appearance evaluation of the level prior to the defect acquisition. *Conclusion.* The obtained data revealed a statistically significant increase of early postoperative cognitive function of the background of reconstructive-plastic surgery. Statistically significant results of the reduction of depression, situational and personal anxiety, improvement of the emotional state of patients after surgery, at the background of daily Art-therapy (projective drawing) sessions with a psychologist.

Key words: cognitive function, depression, anxiety, reconstructive surgery

For citation: Sinbukhova E.V., Kravchuk A.D., Lubnin A.Yu., Danilov G.V., Ochlopkov V.A., Stepnova L.A. DYNAMICS OF COGNITIVE FUNCTION OF PATIENTS WITH DEFECTS OF THE SKULL AFTER RECONSTRUCTIVE SURGERY. Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 131-138. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-131-138

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-131-138

Пациенты с большими дефектами черепа часто испытывают головную боль, метеозависимость, головокружение, страх «открытого черепа», у них нередко изменяется поведение и настроение, повышается утомляемость, развиваются эпилептические приступы, наблюдаются различные тревожно-депрессивные расстройства, и когнитивные снижения.

Различными авторами изучаются риски снижения когнитивных функций в результате анестезиологических пособий во время хирургического лечения. Снижение когнитивных функций после операции и воздействия наркоза может проявиться в виде когнитивного дефицита, снижения памяти, внимания и сохраняться в течение нескольких месяцев или лет. [16, 19, 20]. Особый интерес представляют изменения когнитивных функций после реконструктивно-пластического оперативного лечения, при котором наркоз является фактором, потенциально усугубляющим когнитивный дефицит.

Сегодня исследователями рассматриваются различные аспекты улучшений после реконструктивно-пластической хирургии, включая изменения мозгового кровообращения, когнитивных функций. В исследовании Corallo F и соавт. 2016г. в группе 30 пациентов, которым проводили пластику дефектов черепа, продемонстрировали улучшение познавательных функций, вне зависимости от разницы в сроках после травмы, в которые проводилась краниопластика. При этом восстановление было непосредственно после операции и не имело значимого продолжения в отсроченном анализе [12]. Нейрокогнитивное улучшение у всех пациентов отметили в исследовании 2016г. Abhishek Songara и соавт. [9], в исследова-

нии принимало участие 16 пациентов, поделенных на две группы с ранней и поздней краниопластикой. Краниопластика может вызвать соответствующее неврологическое улучшение как моторных, так и когнитивных функций, значимое улучшение у пациентов с более ранней краниопластикой отмечали Di Stefano и соавт., Bender. A., и соавт. [13, 10].

Когнитивный дефицит может значительно ухудшать повседневную жизнедеятельность пациента, его занятость, социальные отношения. Даже легкая ЧМТ может привести к долгосрочному снижению познавательных и моторных функций, увеличивая риск будущих поведенческих, неврологических и аффективных расстройств. Например, в США ежегодно до 1,7 миллиона человек получают черепно-мозговую травму, с серьезным числом смертельных исходов и инвалидизации. Расстройства настроения, адаптации, посттравматическое стрессовое расстройство, апатия, изменение личности, значительный дефицит в когнитивной и эмоциональной сфере очень часто встречаются как следствие ЧМТ. Посттравматическое депрессивное состояние развивается в популяции пациентов с ЧМТ с частотой до 77%, при этом в первый год — до 50% с последующим пожизненным риском развития депрессивных состояний. Например, четверть пациентов, которые не имели депрессии в течение первого года после ЧМТ, могут ее иметь на втором году [18, 15]. Когнитивный дефицит относится к числу наиболее распространенных хронических посттравматических расстройств и последствий оперативного удаления новообразований как следствие изменения/повреждения функциональных связей мозга. Нарушение памяти, дефицит внимания, снижение ее концен-

трации, замедление реакций, отвлекаемость и вязкость, снижение скорости обработки данных, нарушение конструктивно-пространственной деятельности и зрительно-пространственного гнозиса — наиболее частые когнитивные расстройства.

Пациенты с дефектами черепа испытывают сложности в социокультурной жизни, боятся показаться на улице в связи с видимым дефектом, без необходимости не покидают жилище, стараясь не привлекать к себе внимание, уровень тревожности и депрессии у таких пациентов очень высок.

Арт-терапия была рекомендована в качестве средства для лечения людей, страдающих выраженной формой когнитивного дефицита, направленного на обеспечение значимой стимуляции когнитивных функций мозга, потенциальное улучшение социального взаимодействия через повышение уровня самооценки (Killick & Allan 1999) [14].

Методы

В исследование были включены пациенты по следующим критериям:

1. Послеоперационные дефекты черепа (в результате операций по поводу острой черепно-мозговой травмы или новообразований).
2. Госпитализация в нейрохирургический стационар.
3. Возраст от 16 до 75 лет.
4. Возможность вербального контакта с пациентом.
5. Количество баллов по результатам МоСА не менее 15 и не более 25.

Для исследования использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (МоСА), батарею лобной дисфункции (FAB), шкалу депрессии (HADS), оценку ситуативной и личностной тревожности по (Ч.Д. Спилбергер — Ю.Л. Ханин), таблицы Шульте, комплект стимульных материалов для нейропсихологической диагностики (составленной Балашовой Е.Ю., Ковязиной М.С.). Всем пациентам предлагалось субъективно оценить их внешность, эмоциональное состояние до получения дефекта; до операции; после проведенного лечения (см. опросник Синбуховой Е.В. [8]). Дополнительно использовалась методика проективного рисования, в которой пациентам предлагалось выполнять серии рисунков на заданные темы. Все пациенты были осмотрены психологом до операции, на первые, третьи, и седьмые/восьмые сутки после ее проведения.

В нашем исследовании для снижения высокого уровня ситуативной и личностной тревожности все пациенты занимались с психологом арт-терапией до операции и со второго дня после ее проведения.

Статистический анализ полученных данных выполнен в программе Microsoft Excel 2010 и программной среде R для статистических расчетов (версия 3.2.5, www.r-project.org). Данные представлены в виде медиан $\pm$ стандартное отклонение. Тестирование гипотез о различиях в распределениях исследуемых случайных величин в сравниваемых подгруппах проводили с помощью критерия Манна-Уитни, отклоняя нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых различий на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В нашей работе анализировались данные для 54 пациентов (12 женщин и 42 мужчин) отделения нейротравматологии, которым выполняли реконструктивные операции по поводу дефекта черепа. Из них 90,74% поступили с последствиями ЧМТ, дефект черепа был приобретен в результате удаления новообразований у 9,25% пациентов. Средний возраст больных составил $33,1 \pm 11,29$ лет. Четыре пациента имели различные афатические нарушения перед операцией и не смогли заполнить некоторые опросники: таким образом, оценки по HADS, ситуативной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергер — Ю.Л. Ханин, по таблицам Шульте получены для 50 пациентов.

Основной причиной черепно-мозговых травм были дорожно-транспортные происшествия (73,47%), падения (4,08%), избиения (10,2%), огнестрельные ранения (8,16%), травма во время профессиональной деятельности (4,08%). Из 49 пациентов с черепно-мозговой травмой реконструктивные операции были проведены в течение полугода у 26,53%, в течение года — у 34,69%, в течении двух лет — у 22,45%, и у 16,33% пациентов пластика дефекта черепа была выполнена позже, чем через два года.

До реконструктивной операции депрессию различной степени выраженности имели 74,07% пациентов, из них субдепрессия наблюдалась у 12,96%, клинически выраженная депрессия — у 61,1%. После оперативного лечения наблюдалось улучшение когнитивных функций, эмоционального состояния, повышение субъективной оценки своей внешности и снижение уровня депрессии вплоть до выписки пациента (Диаграмма 1). На 3 сутки после операции выявлен статистически значимый рост оценки по МоСА (с 22 до 24 баллов, $p = 0,0002033$). Перед выпиской это достоверное улучшение подтверждалось (медиана оценки по МоСА перед выпиской — 24 балла, $p = 0,00002896$). Статистически значимых различий между второй и третьей оценками по МоСА не выявлено ($p = 0,2124$). Субдепрессия в послеоперационном пери-

оде перед выпиской выявлена только у 7,4% пациентов, полное отсутствие депрессии отмечено для 85,19% пациентов.

Субъективная оценка эмоционального состояния пациентов с приобретенным дефектом черепа перед

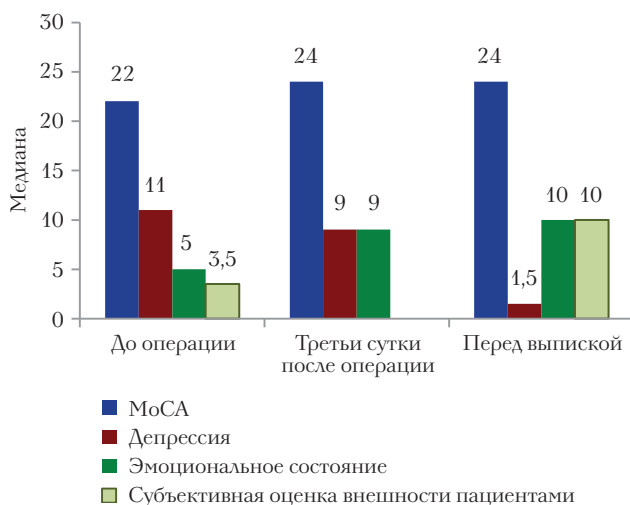


Диаграмма 1. Медианы оценок по шкалам МоСА, депрессии по HADS, субъективной оценки эмоционального состояния (см. опросник [8]) перед реконструктивной операцией, на третьи сутки после оперативного лечения и перед выпиской. Медианы субъективной оценки внешности (см. опросник [8]) до операции и перед выпиской.

Diagram 1. Median: MoCA, HADS-depression, subjective assessment of emotional state (see questionnaire [8]) before the reconstructive surgery, on the third day after surgery and before check out. Median of subjective evaluation of appearance (see questionnaire [8]) before surgery and check out.

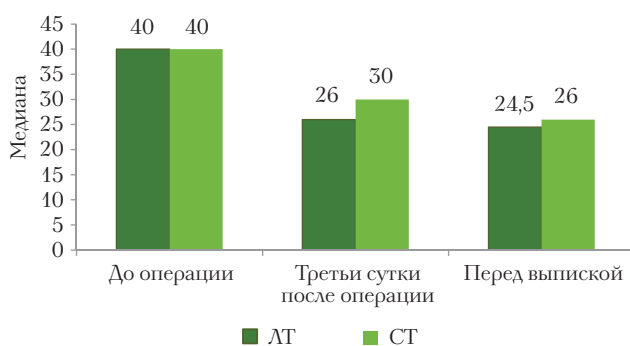


Диаграмма 2. Медианы оценок по шкале личностной (ЛТ) и ситуативной (СТ) тревожности по Спилбергер-Ханин перед реконструктивной операцией, на третьи сутки после оперативного лечения и перед выпиской.

Diagram 2. Median: on the scale Spielberger-Hanin anxiety test before the reconstructive surgery, on the third day after surgery and before check out.

операцией была статистически значимо ниже по сравнению с аналогичной субъективной оценкой состояния до приобретения дефекта (6 ± 3 против 10 ± 2 баллов, $p = 0,0000000001$). Перед выпиской у пациентов наблюдалось значимое улучшение эмоционального состояния до уровня, на котором они находились перед получением дефекта по своей субъективной оценке (10 ± 1 , $p = 0,00000000003$) (Диаграмма 1). Субъективная оценка внешности после приобретения дефекта черепа (оценка перед операцией) также оказалась статистически значимо ниже по сравнению с субъективной оценкой пациентом своего внешнего вида до приобретения дефекта (4 ± 3 против 10 ± 2 до баллов, $p = 0,0000000000000001$). Перед выпиской наблюдалось значимое восстановление оценки внешности (на уровень, наблюдавшийся до приобретения дефекта (10 ± 1 , $p = 0,0000000000000001$)).

Личностная тревожность после операции статистически значимо снижалась к 3 дню (с 40 ± 9 до 26 ± 6 баллов, $p = 0,000000001$). Аналогичное значимое снижение продолжалось и к моменту выписки (25 ± 5 , $p = 0,00000000000001$). Перед выпиской уровень личностной тревожности был достоверно меньше аналогичной оценки на 3 день ($p = 0,026$). Ситуативная тревожность также статистически значимо снижалась на 3 день после операции (с 40 ± 9 до 30 ± 7 баллов, $p = 0,0000000001$) и к моменту выписки (26 ± 6 , $p = 0,00000000000001$). Перед выпиской ситуативная тревожность была достоверно ниже аналогичной оценки на 3 день ($p = 0,006$) (Диаграмма 2).

Оценка по таблицам Шульте при легком когнитивном снижении соответствовала временной норме. При умеренном и выраженном отставании по времени от нормы составило в среднем 7-35 секунд.

Оценка когнитивного снижения по FAV соответствовала данному значению по МоСА.

Психологическое исследование после проведенного оперативного лечения выявило у пациентов улучшения слухоречевой и зрительной памяти, удержания порядка запоминаемых элементов, снижение тормозимости, расширение объема усвоения алгоритмов деятельности, повышение контроля за выполнением собственных действий в части самостоятельного обнаружения и исправления допущенных ошибок, улучшение в абстрактном мышлении.

До операции все пациенты исследуемой группы имели снижение когнитивных функций различной степени выраженности, после проведенного лечения 24,07% пациентов по данным тестирования не имели когнитивного снижения. Повышение уровня когнитивных функций наблюдалось у всех пациентов.

У четырех пациентов, которые в начале исследования имели выраженную амнестическую и/или семантическую афазию, после проведенного лечения отмечено снижение уровня афатических проявлений.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ПАЦИЕНТКА Д.

Возраст 33 года. Семейное положение: не замужем, детей нет. Образование среднее специальное: дирижёр-хоровик. После травмы не работает. Прежде была певицей, танцовщицей и выступала в ночных клубах. В настоящее время в условиях квартиры старается обслуживать себя сама, однако на улицу без посторонней помощи не выходит.

Первичный осмотр. Жалобы на наличие дефекта черепа, метеочувствительность с периодическими головокружениями при смене погоды. Пациентка отмечает у себя волнение, поскольку по ее словам «сегодня меняется погода».

Анамнез болезни: травму получила, находясь на переднем пассажирском сидении автомобиля, в августе 2015 г. Со слов пациентки водитель проехал на красный свет светофора, вследствие чего в них врезалась встречная машина. После удара потеряла сознание. Сознание восстановилось в областной больнице. В настоящее время поступила в НИИ нейрохирургии им. Академика Н.Н. Бурденко с диагнозом «Последствия тяжелой сочетанной ЧМТ. Обширный костный дефект в левой лобно-теменно-височной области».

Психологическое состояние: Держится свободно. Охотно вступает в беседу с психологом. Оценка по МоСА — 16 (норма ≥ 26). Сознание ясное, ориентирована в месте и времени. Темп мышления снижен. Отмечается некоторое снижение критики. Объём внимания недостаточно полный, внимание недостаточно устойчивое, концентрация внимания средняя. Память снижена. Пациентка вязкая, испытывает сложности с переключением внимания от задания к заданию, отвлекается на посторонние темы. Испытывает трудности с пониманием внеситуативной сложно построенной речи, а также трудности с пониманием речи в быстром темпе. При выполнении заданий нуждается в неоднократном повторении. Простые устные инструкции выполняет. Пересказ текста недоступен. Нарушены процессы конструирования и грамматического оформления собственного высказывания. Нарушение пространственного фактора при выполнении задания по зрительно-конструктивным/исполнительским навыкам. Абстрактное мышление нарушено. Испытывает сложности при назывании предметов, вместо этого описывает, для чего они используются. Вспоминает слова при подсказке первого слога. Мнестические процессы: слухоречевая память в отсроченном воспроизве-

дении снижена до 1 слова из 5. Зрительная память снижена до 0 из 5. Скорость речи за одну минуту снижена до 3 слов при норме от ≥ 11 . Собственная речь бедная, однако, больная пытается активно участвовать в исследовании. Понимание логико-грамматических конструкций нарушено, возможно понимание простых и коротких инструкций. Понимание смысла пословиц, метафор нарушено. Счетные операции нарушены.

Сейчас оценивает свое эмоциональное состояние на 8 из 10 баллов, до травмы 10. Сейчас оценивает свою внешность на 8 из 10 баллов, до травмы оценивала на 10. Пациентке было предложено также выполнить задание и нарисовать свой «Автопортрет» см. Рис. 1.

Заключение: Семантическая, амнестическая афазия на фоне последствий ЧМТ, умеренное когнитивное снижение.

Осмотр на первые сутки после операции реконструкции костного дефекта в левой теменно-затылочной области материалом Palacos с использованием стереолитографической модели черепа.

Пациентка активна, пробует садиться в кровати. Отмечается улучшение настроения, во время осмотра шутит и строит планы на будущее. В остальном без динамики.

Осмотр на третьи сутки после операции. Пациентка делает макияж во время осмотра, с удовольствием смотрит на себя в зеркало без дефекта черепа. Хочет слышать комплименты в адрес своей восстановленной внешности. В психологическом состоянии отмечается небольшое улучшение когнитивных функций на 2 балла по сравнению с дооперационным осмотром (МоСА = 18). При выполнении заданий теперь не требуется повторения, легко входит в задания, хотя сохраняются сложности с переключением внимания. При назывании предметов самостоятельно

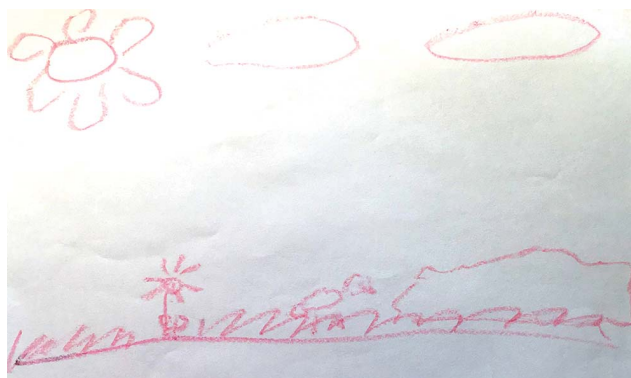


Рисунок 1. «Автопортрет» до операции.
Figure 1. “Self-portrait” before surgery.

называет большую часть, остальные по-прежнему с подсказкой первого слога, либо описывая, зачем этот предмет использовался. В остальном — без динамики. Пациентке было предложено также выполнить задание и нарисовать свой «Автопортрет» см. Рис. 2.

Заключение: на фоне общего улучшения состояния отмечается некоторый регресс афатических нарушений. Семантическая, амнестическая афазия, умеренное когнитивное снижение сохраняются.

Осмотр на восьмые сутки после операции. В психологическом состоянии отмечается улучшение когнитивных функций (МоСА = 19). Управляющие функции, усвоение алгоритмов деятельности: экспертная мотивация средняя, инструкции усваивает с первого раза, удерживает их в ходе выполнения заданий, задания старается выполнять в полном объеме. Контроль за выполнением собственных действий — трудности самостоятельного обнаружения и исправления допущенных ошибок. Трудности создания стратегии. Темп мышления — средний. Сохраняется некоторое снижение критики. Объем внимания более полный по сравнению с первым до операционным осмотром, внимание более устойчивое, концентрация внимания средняя. Абстрактное мышление: прослеживается положительная тенденция по сравнению с первым дооперационным осмотром, однако нарушения абстрактного мышления сохраняются. Мнестические процессы: слухоречевая память в отсроченном воспроизведении —

3 слова из 5, до операции представила только одно слово, зрительная память до 1 из 5. Речь: понимает обращенную ситуативную и простую внеситуативную речь. Скорость речи за одну минуту снижена до 6 слов при норме ≥ 11 . Собственная речь теперь представлена большим разнообразием. Понимание логико-грамматических конструкций по-прежнему нарушено. Понимание смысла пословиц, метафор нарушено.

Сегодня оценивает свое эмоциональное состояние на 100 баллов из 10, оценивает свою внешность после устранения дефекта на 100 баллов из 10.

Пациентке было предложено также выполнить задание и нарисовать свой «Автопортрет» см. Рис. 3.

Заключение: на фоне общего улучшения состояния отмечается снижение афатических нарушений (семантическая, амнестическая). Умеренное когнитивное снижение.

Разберем рисунки «Автопортрет». Несмотря на выраженный дефект пространственного гнозиса, прослеживающегося при выполнении заданий по зрительно-конструктивным/исполнительским навыкам пациентка пытается самостоятельно справиться с изобразительным заданием «Автопортрет». Хотя все три рисунка не имеют объема, перспективы, и представлены плоскостью, тем не менее, сравнивая эти работы, мы можем увидеть отчетливую положительную динамику как в психологическом



Рисунок 2. «Автопортрет»

Выполнен на третьи сутки после операции.

Figure 2. "Self Portrait" on the third day after surgery.



Рисунок 3. «Автопортрет»

Выполнен на восьмые сутки после операции.

Figure 3. "Self Portrait" on the eighth day after surgery.

состоянии пациентки, так и способности к обучению, установлению принципов классификации с учетом значимых признаков в обеспечении произвольной регуляции деятельности, включающей программирование, обеспечение необходимой последовательности и целостности изображения, большем контроле за получаемым результатом. Первый дооперационный рисунок (Рис. 1) достаточно условен, носит характер большего упрощения и уплощения, при сохраняющейся форме изображаемых предметов и правильном пространственном взаимоотношении. Рисунок имеет меньшую детализацию по сравнению с последующими послеоперационными рисунками. Постепенно рисунки пациентки усложняются, увеличивается степень выраженности целого зрительного образа. Анализ сравнения рисунков — пространственных объектов, выполненных в период до операции и на этапе ранней послеоперационной реабилитации — позволяет оценить влияние закрытия дефекта черепа на сферу пространственного гнозиса, отображения в пространстве.

Можно также проследить изменение использования цвета: восприятие, ассоциирование цветов и предметов. Несмотря на то, что больная могла различать основные цвета до операции, однако присутствовали элементы цветовой агнозии, что вполне возможно у пациентов при поражении левой затылочной доли и прилегающих к ней областей левой теменно-височной области [4]. В рисунке на третьи (Рис. 2) и восьмые (Рис. 3) сутки после операции мы видим кардинальное изменение в применении пациенткой различных более правильных цветов. Если в первом дооперационном рисунке (Рис. 1) трава, облака и солнце изображались монохромно, при использовании одного розового цвета, то в последующих послеоперационных рисунках трава становится типичного для себя зеленого, солнце — желтого цвета. Только на восьмые сутки после операции пациентка в задании «Автопортрет» рисует человека, таким образом, происходит объединение задания в единый скоординированный зрительный образ.

Психологическое состояние пациентки также меняется в процессе лечения, розовый цвет (Рис. 1) до операции мы можем трактовать как цвет повышенной уязвимости, скрытого соматического заболевания (по А.И. Копытин). В послеоперационных рисунках: желтый (А.И. Копытин, М.Люшер) — энергия, свет, интерес к окружающему миру, стремление к освобождению и надежде, зеленый — воля к действию, упорство и настойчивость. В Рис. 3 добавляется черный (М.Люшер), находясь рядом в окантовке, он усиливает другие цвета, фиолетовый цвет — желание приукрасить себя, очаровывать других [3, 2, 6, 7].

Обсуждение и Выводы

Посттравматические повреждения различных областей головного мозга приводят к различным нарушениям чувствительности, подвижности, сознания, изменению управляющих функций, снижению экспертной мотивации, нарушению приспособительных реакций, снижению контроля за своими действиями и трудности при создании стратегии, нарушению внимания, речи, памяти и др. Развитие высших психических функций (по А.Р. Лурия) в онтогенезе идет по типу создания новых функциональных связей, межфункциональных отношений, нацеленных на выполнение задач новыми способами. Характер этих связей на разных этапах развития меняется; таким образом, при поражении участка мозга на разных этапах развития функции эффект от поражения будет различен. ЧМТ существенно меняет жизнь человека, его когнитивные, поведенческие, психологические, физические возможности, ограничивает участие в социокультурной жизни. Когнитивный дефицит значительно ухудшает повседневную жизнь, занятость. И сегодня психологи разрабатывают различные реабилитационные методики для восстановления когнитивных функций, направленные на укрепление/компенсацию навыков, повышение способности пациентов обрабатывать и интерпретировать информацию, работать над восстановлением внимания и памяти, мотивацию пациента на правильное продолжение лечения, работу над понижением уровня депрессии, так часто сопутствующей травме и существенно снижающей качество жизни пациентов. Анализ когнитивных изменений после краниопластики показывает значительное улучшение памяти, внимания, беглости речи. Краниопластика после декомпрессивной трепанации черепа у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой зачастую приводит к функциональным улучшениям, но патофизиология этого явления до сих пор недостаточно изучена [5, 4, 17]. В исследовании Chibbaro S и соавт. 2013 г. [14] на выборке из 24 пациентов в 92% случаев показано статистически значимое улучшение мозговой перфузии преимущественно в пораженном полушарии, систолической и диастолической скорости кровотока в обеих среднемозговых артериях по данным КТ-перфузионного исследования и транскраниальной доплерографии.

Что происходит с когнитивными функциями пациента после закрытия дефекта черепа, и улучшает ли данная операция качество жизни пациента?

- В нашем исследовании мы показали статистически значимое улучшение когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде после реконструктивно-пластической операции.
- Мы наблюдали статистически значимое снижение уровня депрессии, ситуативной и личност-

ной тревожности, улучшение эмоционального состояния пациентов после проведенной операции на фоне ежедневных занятий с психологом при помощи Арт-терапии (проективного рисования).

- При помощи проективного рисунка «Автопортрет» мы проследили влияние закрытия дефекта черепа на сферу пространственного гнозиса, выявили отчетливую положительную динамику как в психологическом состоянии пациентов, так и в способности к обучению, установлению принципов классификации с учетом значимых признаков, в обеспечении произвольной регуляции деятельности, включающей программирование, в обеспечении необходимой последовательности и целостности изображения, контроле за получаемым результатом.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

- Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейropsychологической диагностики. Издательство «Стройлеспечать» СПб.:1997; 360 с.
Vasserman L.I. Dorofeeva S.A. Meerson Y.A. A Metody nejropsihologicheskoy diagnostiki. [Methods of neuropsychological diagnostics.] Saint Petersburg: «Stroyles Print» Publishing house.: 1997; 360 p. [in Russian].
- Копытин А.И. под ред. Диагностика в Арт-терапии. Метод Мандала. СПб.: Речь, 2002; 144 с.
Kopytin A.I. pod red. Diagnostika v Art-terapii Metod Mandala. [Diagnosis in Art Therapy. Mandala method.] Saint Petersburg: Speech, 2002; 144 p. [in Russian].
- Копытин А.И. под ред. Арт-терапия-новые горизонты. М.: Когито-центр, 2006; 336 с.
Kopytin A.I. pod red. Art-terapiya-novye gorizonty [Art therapy, new horizons]. Moscow: Cogito Centre 2006; 336 p. [in Russian].
- Лурия А.Р. Травматическая афазия. Издательство академии медицинских наук. СССР. М.:1947; 367 с.
Luriya A.R. Travmaticheskaya afaziya [Traumatic aphasia]. Publisher Academy of Medical Sciences. The USSR. Moscow: 1947; 367 p. [in Russian].
- Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: Издательство Московского Университета. 1962; 431 с.
Luriya A.R. Vysshie korkovye funktsii cheloveka [Higher cortical functions of man]. Publishing house of the Moscow University. 1962; 431 p. [in Russian].
- Люшер М. Сигналы личности. Ролевые игры и их мотивы. Воронеж: Модэк, 1995; 176 с.
Lyusher M Signaly lichnosti Rolevye igry i ih motivy [Individual signals. Role playing and their motives]. Voronezh Modek, 1995; 176 p. [in Russian].
- Люшер М., Сара Д.М. Цвета вашего характера. Тайны почерка. Москва: Вече, Персей, АТС, 1996; 400 с.
- Lyusher M., Sara D. Tsveta vashego haraktera. Tajny podcherka [The colors of your character. Secrets handwriting]. Moscow: Veche, Perseus, AST, 1996; 400 p. [in Russian].
- Синбухова Е.В., Степнова Л.А., Коновалов Н.А. Аспекты аутопсихологической компетенции пациентов со спинальными опухолями. Журнал земский врач. 2015; 3: 37-43.
Sinbukhova E, Stepnova L, Konovalov N. Aspekty autopsihologicheskoy kompetentsii patsientov so spinalnymi opuholyami [Aspects of autopsychology competence of patients with spinal tumors]. Journal Zemsky vrach. 2015; 3: 37-43 [in Russian].
- Abhishek Songara, Rakesh Gupta, Nilesh Jain, et al. Early Cranioplasty in Patients With Posttraumatic Decompressive Craniectomy and Its Correlation with Changes in Cerebral Perfusion Parameters and Neurocognitive Outcome. World Neurosurgery. 2016; 94: 303-308.
- Bender A., Heulin, S., Röhrer, S., Mehrkens, J.H. et al. Early cranioplasty may improve outcome in neurological patients with decompressive craniectomy. Brain Inj. 2013; 27: 1073-1079.
- Chibbaro S., Vallee F., Beccaria K. et al. The impact of early cranioplasty on cerebral blood flow and its correlation with neurological and cognitive outcome. Prospective multi-centre study on 24 patients. Rev. Neurol. 2013; 169(3): 240-248.
- Corallo F., De Cola M.C., Buono V.L. et al. Early vs late cranioplasty: what is better? Int. J. Neurosci. 2016; 9: 1-18.
- Di Stefano C., Sturiale C., Trentini P. et al, Unexpected neuropsychological improvement after cranioplasty: a case series study. Br. J. Neurosurg. 2012; 26: 827-831.
- Douglas S., James I., Ballard C. Non-pharmacological interventions in dementia. Advances in Psychiatric Treatment. 2004; 10(3): 171-179.
- Jorge R.E., Arciniegas D.B. Mood Disorders After TBI. Psychiatr Clin North Am [Internet]. 2014; 37(1): 13-29.
- Newman M.F., Kirchner J.L., Phillips-Bute B. et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 395-402.
- Jelicic N., Puppa A., Mottaran R. et al. Case series evidence for improvement of executive functions after late cranioplasty. Brain Inj. 2013; 27(13-14): 1723-1726.
- Bajwa N.M., Halavi S., Hamer M. et al. Mild Concussion, but Not Moderate Traumatic Brain Injury, Is Associated with Long-Term Depression-Like Phenotype in Mice. PLoS One. 2016; 11(1): e0146886.
- Skvarc D.R., Dean O.M., Byrne L.K. et al. The Post-Anaesthesia N-acetylcysteine Cognitive Evaluation (PANACEA) trial: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2016; 17: 395.
- Zhi X.-L., Li C.-Y., Xue M. et al. Changes in cognitive function due to combined propofol and remifentanyl treatment are associated with phosphorylation of Tau in the hippocampus, abnormal total water and calcium contents of the brain, and elevated serum S100β levels. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016; 20(10): 2156-2162.

A

Статья получена/article received 28.11.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
18.01.2017 г.

А.Е. Шуганов¹, Н.А. Распопина^{*2}, Ж.М. Салмаси³,
Ф.Н. Палеев¹, Е.Г. Шуганов¹

¹ — МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

² — ГОУ ВПО МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³ — ГОУ ВПО РНИМУ Н.И. им. Пирогова Росздрава, Москва, Россия

РОЛЬ КУРЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОГО И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА НАЧАЛЬНОМ ЭТАПЕ ХОБЛ

A.E. Shuganov¹, N.A. Raspopina², J.M. Salmasi³, F.N. Paleev¹, E.G. Shuganov³

¹ — M.F. Vladimirkii MONIKI, Moscow, Russia

² — I.M. Mecnikov 1 st Moscow State medical University, Moscow, Russia

³ — N.I. Pirogov RNIMU Roszdrava, Moscow, Russia

SMOKING'S ROLE IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL AND SYSTEMIC INFLAMMATION AT THE INITIAL STAGE COPD

Резюме

ХОБЛ характеризуется наличием патологического воспалительного ответа в легких. Воспаление качественно и количественно отличается от такового у курильщиков и лиц без никотиновой зависимости. Имеются данные в пользу наличия при ХОБЛ системного воспаления, которое, вероятно, берет начало в легких. Состояние иммунной системы исследовалось на основе содержания в крови цитотоксических лимфоцитов, таких как цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки у больных ХОБЛ 2 ст. Под наблюдением находились 42 больных ХОБЛ 2 степени тяжести согласно критериям GOLD 2014 г. Из них 22 пациента с ХОБЛ 2 ст. имели индекс курения не менее 20 пачка\лет, и 20 больных, которые никогда не курили. У всех больных отсутствовали данные об атопии и бронхиальной астмы в анамнезе. Все обследуемые больные получали ингаляционный М-холинолитик — тiotропия бромида моногидрат 18 мкг и по требованию короткодействующие бронхолитики по 2 вдоха. Возраст больных, составивших 1 группу (курящих) от 50 до 62 лет (средний возраст 54,1±1,3 года), возраст обследуемых 2-ой группы — 58-75 лет (58,21±0,7 года). Методами непрямой иммунофлюоресценции определялись относительное и абсолютное содержание в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующие антигены CD3, CD4, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95, мембранные иммуноглобулины mIgM и mIgG. В результате проведенного исследования оказалось, что у больных уже на ранних стадиях ХОБЛ 2 ст. наблюдалось достоверное изменение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов, независимо от пристрастия к курению. Но при курении признаки «оксидативного стресса» выражены сильнее, что приводит к более быстрому и возможно, в дальнейшем, более тяжелому течению болезни. Таким образом, для ХОБЛ характерно развитие системного воспаления, однако, лежащие в его основе механизмы, а также целесообразность и практическая возможность подавления воспалительных процессов требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, цитотоксические лимфоциты, «оксидативный стресс»

Для цитирования: Шуганов А.Е., Распопина Н.А., Салмаси Ж.М., Палеев Ф.Н., Шуганов Е.Г. РОЛЬ КУРЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОГО И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА НАЧАЛЬНОМ ЭТАПЕ ХОБЛ. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(2): 139-144. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-139-144

Abstract

COPD is characterized by a pathological inflammatory response in the lungs. Inflammation is qualitatively and quantitatively different from that of smokers and persons without nicotine addiction. There is evidence for the presence of systemic inflammation in COPD, which probably originates in the lungs. Immune system was investigated on the basis of blood cytotoxic lymphocytes such as cytotoxic T — lymphocytes and NK — cells in patients with COPD 2 tbsp. The study included 42 patients with COPD severity according to 2 g (22) GOLD 2014 criteria. 22 patients with COPD 2 tbsp had smoking index of at least 20 pack \ years and 20 patients who had never smoked. In all patients, there were no data on atopy and asthma history. All surveyed patients received inhaled M-holinolitik — tiotropium bromide monohydrate 18 micrograms, and on-demand short-acting bronchodilators for 2 breaths. Age of patients was 1 group (smokers) from 50 to 62 years (mean age 54,1±1,3 years) .2 The second group — 58-75 years (58,21±0,7 years).

*Контакты/Contacts. E-mail: tnk308@mail.ru

By indirect immunofluorescence were determined relative and absolute content in peripheral blood lymphocytes, ekspresiruyuschie antigens CD3, CD4, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95, membrane immunoglobulin mlgM and mlgG. As a result of the study it was found that patients in the early stages of COPD 2 tbsp. there was a significant change in blood levels of cytotoxic lymphocytes, regardless of the addiction to smoking. But when smoking signs "oxidative stress" are more pronounced, resulting in a more rapid and possibly further more severe course of the disease. Thus, COPD is characterized by the development of systemic inflammation, however, the underlying mechanisms, as well as the desirability and feasibility of the suppression of inflammatory processes require further study.

Key words: *Chronic obstructive pulmonary disease, cytotoxic lymphocytes, «oxidative stress»*

For citation: Shuganov A.E., Raspopina N.A., Salmas J.M., Paleev F.N., Shuganov E.G. SMOKING'S ROLE IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL AND SYSTEMIC INFLAMMATION AT THE INITIAL STAGE COPD. Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 139-144. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-139-144

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-139-144

ГП — глутатионпероксидаза, ГПЛ — гидроперекиси липидов, ЛПН — липопротеиды низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, СОД — супероксиддисмутаза, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое воспалительное заболевание легких, при котором в результате персистирующего воспаления развивается лишь частично обратимое ограничение проходимости скорости воздушного потока [4, 5]. Установлено, что персистирующее воспаление при ХОБЛ развивается вследствие взаимодействия как генетических, так и внешних факторов среды [2, 3]. Воспаление в дыхательных путях у пациентов ХОБЛ представляет собой физиологический, но чрезмерно выраженный (усиленный) воспалительный ответ на длительное воздействие раздражающих факторов [13, 18]. Одним из ведущих механизмов воспаления при ХОБЛ является окислительный стресс и избыток протеиназ в легочной ткани, а наиболее очевидным фактором, инициирующим оксидативный стресс в легких, является сигаретный дым [2]. Курение является самым распространенным и наиболее изученным фактором риска развития ХОБЛ, однако заболевание может развиваться и у некурящих лиц, что является причиной этого пока не совсем ясно [2, 23, 24].

Исследования, посвященные изучению особенностей воспаления при ХОБЛ, чаще всего основываются на оценке эндобронхиальных биоптатов, БАЛ, анализов мокроты и составе выдыхаемых маркеров. Сегодня стало очевидным, что при ХОБЛ воспалительный процесс не ограничивается только повреждением бронхов и легочной ткани, но и несет системный характер [11, 15].

Целью исследования было определение значения курения на развитие респираторного и системного воспаления у больных ХОБЛ 2 ст.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 42 больных ХОБЛ 2 степени тяжести согласно критериям GOLD 2011г. [24]. 22 пациента с ХОБЛ 2 ст. имели ин-

декс курения не менее 20 пачка\лет и 20 больных, которые никогда не курили. У всех больных отсутствовали данные об атопии и бронхиальной астме в анамнезе. Все обследуемые больные получали ингаляционный М-холинолитик — тиотропия бромид моногидрат 18 мкг и, по требованию, короткодействующие бронхолитики (сальбутамол или фенотерола гидробромид/ипратропия бромид) по 2 вдоха. Возраст больных, составивших 1 группу (курящих) от — 50 до 62 лет (средний возраст $54,1 \pm 1,3$ года), 2-ой группы — 58-75 лет ($58,21 \pm 0,7$ года). В первой группе больных длительность анамнеза заболевания на момент осмотра составляли $3,4 \pm 0,8$ года, а во второй $6,5 \pm 0,3$ года. Определяли относительные и абсолютное содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD16, CD56, CD72, мембранные иммуноглобулины М (mlgM) и G (mlgG) с помощью моноклональных антител ЛТ и ИКО (Россия) в реакции непрямой иммунофлюоресценции. Подобная методика описана в наших предыдущих работах [26, 27].

В качестве вспомогательных методов проводилось выделение лимфоцитов седиментацией в градиенте плотности фиколверографии по методу Бойума, а также оценка жизнеспособности лимфоцитов сразу после выделения из крови и подсчета их абсолютного числа в периферической крови по критериям Фримеля [27]. У всех обследуемых больных ХОБЛ 2 ст. определяли исходное содержание продуктов ПОЛ (перекисного окисления липидов) в липопротеидах низкой плотности (ЛПН) и резистентность ЛНП к окислению. Резистентность ЛНП к окислению определяли по методике Рагино Ю.И. и др. 1998 г. Также анализировали следующие показатели перекисного окисления липидов уровень гидроперекисей липидов (ГПЛ), малонового диальдегида (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) по методикам, описанным в предыдущих наших работах [23].

У больных ХОБЛ 2 ст. забор крови проводили вне обострения заболевания при клинически стабиль-

ном состоянии, как минимум, в течение 4 недель. Для уточнения состояния больных ХОБЛ 2 ст., помимо клинической симптоматики, использовали наиболее полезный из изученных маркеров воспаления — С-реактивный белок с чувствительностью клинического порога 5 мг\л [7].

Статистическую обработку полученных результатов для оценки достоверности регистрируемых изменений проводили при большой выборке с помощью t-критерия Стьюдента, при малой выборке с ненормальным распределением, а также при сравнении попарно связанных вариантов — с применением непараметрического критерия Уилкоксона–Манна–Уитни. Расчеты проводили на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica.

Результаты

При анализе полученных характеристик иммунных изменений при ХОБЛ было уделено представительству в периферической крови трех основных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток, а также субпопуляций Т- и В-лимфоцитов (табл. 1).

Как известно, для клинической иммунологии наибольший интерес представляет изучение экспрессии мембранных гликопротеидных молекул, обозначаемых как CD3, CD4, CD8 — антигены и характеризующих Т-клеточное звено иммунной системы. CD3-антиген является составной частью ассоциированной с мембранами структуры — антигенспецифического Т-клеточного рецептора (TcR\CD3), обеспечивающей запуск процессов антигензависимой активации Т-клетки [8]. Молекулы CD4 и CD8, распознающие структурные детерминанты антигенов соответственно I и II класса главного комплекса гистосовместимости, обеспечивают процесс имму-

нологического ограничения. Они способны самостоятельно, без участия TcR\CD3, передавать, активирующий Т-клетку сигнал [27]. И, наконец, несмотря на известные ограничения, антигены CD3, CD4 и CD8 остаются маркерами, широко используемыми для количественной оценки всей популяции Т-клеток (CD3), хелперно-индукторной (CD4) и супрессорно-цитотоксической (CD8) субпопуляций Т-лимфоцитов [6]. По мнению многих исследователей, изучение Т-клеточного звена иммунной системы позволяет выявлять нарушение соотношения хелперных и цитотоксических лимфоцитов [10]. Не менее важным представляется изучение В-клеточного звена иммунной системы, основанное на выявлении различных маркеров В-лимфоцитов. Среди наиболее важных маркеров выделяют CD20, CD72, CD38, mIgM и mIgG.

CD20 — антиген характеризует общее количество В-лимфоцитов [9]. Биологическая роль CD72 — антигена заключается в активации зрелых В-лимфоцитов [10].

В результате нашего исследования установлено, что достоверной разницы у больных ХОБЛ 2 ст. двух групп по полученным иммунологическим показателям не было (табл. 1).

Следующим этапом исследования было изучение процессов, связанных с перекисным окислением липидов, позволяющих оценить наличие и активность оксидантного стресса у больных обеих групп. Известно, что при ХОБЛ происходит нарушение баланса системы «оксиданты — антиоксиданты» в пользу первых, что ведет к развитию так называемого «оксидантного стресса» [25]. У всех обследованных нами больных ХОБЛ 2 ст. отмечено повышение первичных и вторичных продуктов перекисаации, и эти показатели были достоверно выше нормальных значений в обеих группах (табл. 2).

Таблица 1. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных ХОБЛ 2 ст.

Table 1. Composition of peripheral blood lymphocytes in patients with COPD severity 2

Популяции лимфоцитов/ Lymphocyte populations	Маркеры лимфоцитов/ Lymphocyte markers	Здоровые доноры/ Healthy donors n =24	1-ая группа больных ХОБЛ/ Group 1 patients with COPD n =22	2-ая группа больных ХОБЛ, некурящие/ Group 2 patients with COPD, non-smokers n =20
Т-лимфоциты/ T-lymphocyte	CD3	65,2±0,66	53,3±2,2	51,8±1,02
	CD4	36,48±0,95	33,8±0,61	35,0±2,6
	CD8	25,9±0,50	32,9±1,9	32,23±0,27
NK — клетки/ NK-cells	CD16	13,22±0,43	22,1±1,1	23,8±2,1
	CD56	4,47±0,09	18,0±1,9	20,1±2,18
В — лимфоциты/ B-lymphocyte	CD20	10,15±0,16	12,2±0,6	11,5±0,16
	CD72	10,10±0,39	10,34±1,0	10,8±1,2
	mIgM	5,13±0,18	12,1±2,0	13,1±0,9
	mIgG	6,54±0,48	13,1±1,1	12,9±1,6

Таблица 2. Изменения показателей ПОЛ у больных ХОБЛ 2 (группа 1 – курящие и группа 2 – некурящие).
Table 2. Changes in lipid peroxidation parameters in patients with COPD 2 (group 1 – smokers and group 2 – non-smokers).

Показатели/норма/ Indicators/Norm	ХОБЛ 2 — 1 группа/ Group 1 patients with COPD severity 2, n=22	ХОБЛ 2 — 2 группа/ Group 1 patients with COPD severity 2, non-smokers, n=20	
Гидроперекиси липидов/ Lipid hydroperoxide	0,56 ± 0,03 отн. Ед\мл.эр.	1,0±0,007**	0,9±0,014*
Малоновый диальдегид/ malondialdehyde	1,138 ± 0,14 нмоль\10-6 эр.	1,4±0,1 **	1,2±0,09*
Супероксиддисмутаза/ superoxide dismutase	1510 ±52,0 УД, акт\ г, НВ	1 280±96**	1 300±11,2*
Глутатионпероксидаза/ glutathione peroxidase	0,06±0,005 ЕД, акт\г НВ	0,04±0,0045**	0,06±0,003

Примечание: **< 0,05 по сравнению с нормой/compared to the norm
*< 0,05 по сравнению между группами/comparison between groups

Таблица 3. Исходный уровень ПОЛ и резистентность к окислению ЛНП у больных ХОБЛ.
Содержание продуктов ПОЛ в ЛНП (нмоль мда\мг лип) исходно и после инкубации.
Table 3. Initial level of LPO and LDL resistance to oxidation in patients with COPD.
The content of LPO products in LDL (MDA nmol / mg) at baseline and after incubation.

Группа обследованных/ Test group	0	0,5 часа	1 час	2 часа	3 часа
Контрольная группа/Control group	2,1±0,18	3,9±0,5	8,5±1,1	13,1±0,8	13,2±1,5
I группа ХОБЛ (курящие)/ Group 1 patients with COPD, smokers	2,7±0,1*	6,5±0,6*	10,1±0,9*	14,5±1,8*	14,7±2,0*
II группа ХОБЛ (не курящие)/ Group 1 patients with COPD, non-smokers	2,2±0,2**	4,6±0,7**	7,2 ±1,0**	10,1±1,3**	11,5±1,3*

Примечание: * р< 0,05 по сравнению с контрольной группой/in comparison with the control group
** р< 0,05 по сравнению с ХОБЛ/compared with COPD

Подобные изменения происходили на фоне снижения активности таких ферментов антиоксидантной защиты клеток, как супероксиддисмутаза и глутатионпероксидазы (ГП), что было статистически достоверно (табл. 2). Признаки наличия оксидантного стресса согласно нашим данным были обнаружены в обеих группах больных ХОБЛ, об этом свидетельствовали и показатели резистентности ЛНП к окислению in vitro, которая была достоверно ниже у больных ХОБЛ 2 ст., чем у здоровых людей (табл. 3). При сравнении 2-х групп больных ХОБЛ 2 ст. видно, что более выраженные изменения ПОЛ отмечены в группе курящих пациентов (табл. 3).

Обсуждение результатов

Есть мнение, что воспаление дыхательных путей и паренхимы легких связано с развитием иммунологической воспалительной реакции в ответ на ирританты (в частности на табачный дым) [6]. Механизм такого усиления воспалительной реакции или амплификации пока остается до конца не изученным, но он может быть детерминирован генетическими факторами, латентными или бактериальными вирусными инфекциями [11]. В эксперименте роль аутоиммунной системы в нарушении процессов репарации в легких, приводящей к апоптозу и амплификации иммунных дефектов в ткани легких была продемонстрирована тем, что внутрибрюшная инъекция крысам CD 4 — Т — лимфоцитов,

полученных из селезенки, приводит к развитию эмфиземы легких у испытуемых [20]. До конца невыясненными остаются истоки наблюдаемого при ХОБЛ системного воспаления. Статья Hogg с соавторами — первая и основополагающая работа, в которой системное воспаление в легких всесторонне изучено у больных на всех стадиях ХОБЛ [14]. По мере возрастания тяжести ХОБЛ авторы наблюдали прогрессирующие утолщение стенки бронхов, вызванное, в первую очередь, аккумуляцией клеток воспаления. А в случае тяжелой и крайне тяжелой степени (III и IV — стадии по классификации Международной инициативной группы по проблемам ХОБЛ –GOLD) лимфоциты были уже организованы в фолликулы, что указывает на развитие адаптивного иммунного ответа [11, 14].

В нашем исследовании в обеих группах у больных ХОБЛ 2 ст. в периферической крови отмечали повышение первичных и вторичных продуктов пероксидации, снижения активности ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза и глутатионпероксидазы). Однако степень этих изменений оказалась выше в группе больных ХОБЛ, имевших высокий индекс курения (более 20 пачка\лет). Как известно, сигаретный дым — наиболее важный фактор, инициирующий «оксидантный стресс» в легких; оксиданты оказывают прямое токсическое действие на структурные элементы легких — соединительную ткань, ДНК, липиды, белки [19] — и данные, полученные в нашем исследовании, вполне согласуются с этим утверждением. В связи с тем, что

признаки нарушения ПОЛ получены и в группе некурящих больных, можно утверждать, что курение не единственный фактор, способствующий «оксидативному стрессу» при ХОБЛ и его механизм инициирования пока остается до конца неизвестным. Мнение, что это генетически детерминированный ответ на латентные вирусные или бактериальные инфекции требует дальнейшего изучения и подтверждения [18].

У всех обследованных нами пациентов уже на ранних стадиях заболевания ХОБЛ 2 степени тяжести были выявлены изменение иммунного статуса, свидетельствующие не только о локальном воспалении дыхательных путей, но и о системном. В сыворотке крови больных ХОБЛ 2 ст. обеих групп выявлены изменения в крови трех основных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и НК-клеток, а также субпопуляций Т и В лимфоцитов и показателей активации апоптоза. Эти данные полностью согласуются с работами Hogg, W.Q и др. 2004 г. и Gan W.Q. 2004 г. [11, 14], в которых отмечена четкая тенденция усиления активности адаптивного иммунного ответа по мере прогрессирования ХОБЛ и появления системной патологии со стороны других органов и систем у больных 3-4 стадии ХОБЛ [20].

Итак, мы установили, что уже у больных ХОБЛ 2 степени тяжести отмечены достоверные изменения иммунологических показателей по сравнению со здоровыми людьми (табл. 2). Но достоверной разницы в иммунологическом статусе у больных ХОБЛ 2 ст. между курящими и не употребляющими табак получено не было. Возможно, это связано с недостаточным количеством обследуемых пациентов в нашей работе, но также может говорить и о изначально генетически детерминированной патологии.

В ряде работ не исключается, что в основе системного воспаления при ХОБЛ лежит проявление генетически обусловленной чувствительности к действию сигаретного дыма на различные ткани «органов мишеней» [17, 22]. Наши данные это не подтверждают.

Возможно, воспаление дыхательных путей и паренхимы легких при ХОБЛ связано с развитием системной иммунологической воспалительной реакции в ответ на различные irritants, в частности, на табачный дым [2]. Это дает основание согласиться с гипотезой «перетекания» (spillover), гласящей, что бронхиальное воспаление сочетается с системным [12, 21].

Подводя итог, можно утверждать: ХОБЛ — заболевание, в основе которого лежат совершенно различные, но, чаще всего, взаимозависимые процессы. На фоне иммунологических изменений признаки

«оксидантного стресса», как ведущего механизма поражения легких при ХОБЛ, выявляются в периферической крови у больных уже на ранних стадиях заболевания. Выраженный «оксидантный стресс» у больных ХОБЛ, злоупотребляющих курением, приводит к более раннему появлению и тяжелому течению болезни, что отражается на длительности заболевания (у всех курящих пациентов с ХОБЛ 2 ст. тяжести он был короче, и больные этой группы были моложе, чем в группе неподверженных табакокурению).

Таким образом, понимание роли табакокурения в генезе развития ХОБЛ и борьба с ним является важным мероприятием предупреждения и лечения этой болезни.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. «Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms». Eur. Respir. J. 2003; 22: 672-688.
2. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease N. Engl. J. Med 2000; 343:269-280.
3. Barnes P.J. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999; 54: 245-252.
4. Berke G. Killing mechanisms of cytotoxic lymphocytes. Curr. Opin. Hematol. 1997; 4: 32-40
5. Celli B.R. Mac. Nee W.; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23: 932-946.
6. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E. «Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. Eur. Respir. J. 2008; 31(2): 320-325.
7. Dahl M., Vestbo J., Lange P., Bøgesen S.E., Tybjaerg — Hansen F., Nordestgaard. C — reactive protein as predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 250-255.
8. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A. Wedzicha J.A Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2002; 57(10): 847-852.
9. Folli C., Chiappori A., Pellegrini M., Garelli V., Riccio A.M., De Ferrari L., Braido F., Canonica G.W. «COPD treatment: real life and experimental effects on peripheral NK — cells, their receptors expressions and their IFN — γ secretion. Pulm. Pharmacol. Ther. 2012; 25(5): 371-376.
10. Fairclough L., Urbanowicz R.A., Corne J., Lamb J.R. Killer cells in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci (Lond). 2008; 114(8): 533-541.
11. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta — analysis. Thorax. 2004; 59: 574-580.
12. He Z., Chen Y., Chen P., Wu G., Cai S. «Local inflammation in patients with COPD. Respirology 2010; 15: 478-484.

13. Hill A.T., Campbell E.J., Hill S.L., Bayley, D.L. Storkley R.A Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am. J. Med.* 2000; 109: 288-295.
14. Hogg J.C., Chu F., Utoraparch S. et al. The nature of small — airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
15. Hurst J.R., Perera W.R., Wilkinson T.M Donaldson G.C., Wenzicha J.A. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2006; 173: 71-78.
16. Howard L.M., Reen D.J. «CD 72 ligation regulates defective naive newborn B cell responses. *Cell. immunol.* 1997; 175(2): 179-188.
17. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G et al. «Emerging Risk Factors Collaboration. C — reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke and mortality: an individual participant meta — analysis. *Lancet* 2010; 375: 132-140.
18. Meshi B., Vitalis T.Z., Ionescu D et al. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2002; 26: 52-57.
19. Rutgers S.R., Postma D.S. Ten Hacken N.H. et al «Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke» *Thorax* 2000; 55: 12-18.
20. Sullivan A.L., Simonian P.L., Falta M.T. et al Oligoclonal CD4 + T cells in the lungs of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2005; 172: 590-596.
21. Van Durme Y.M., Verhamme K.M., Aarnoudse A.J. et al. «C — reactive protein levels haplotypes and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2009; 179:375-382.
22. Zachoj, Tybjaerg-Hausen J.S., Grande P., Sillesen H., Nozdestgard B.G. «Genetically elevated C — reactive protein and ischemic vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1897 — 1908.
23. Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.А., Колбин А.С., Лещенко И.В., Титова О.Н., Фролов М.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемы сегодняшнего дня. *Практическая пульмонология.* 2015; 3: 18-23.
Belevsky A.S., Wiesel A.A., Zyryanov S.K., Ignatov G.A., Kolbin A.S., Leshchenko I.V., Titova O.N., Frolov M.Y. Chronic obstructive pulmonary disease: problems of today. *Practical pulmonology.* 2015; 3: 18-23 [in Russian].
24. Вильчинская Н.В., Шуганов Е.Г., Распопина Н.А. Оксидантный стресс и риск развития атеросклероза у больных ХОБЛ. *Врач.* 2004; 7: 26-27.
Wilczynski N.V., Shuganov E.G., Raspopina N.A. Oxidative stress and the risk of atherosclerosis in patients with COPD. *Doctor.* 2004; 7: 26-27 [in Russian].
25. Глобальная инициатива по ХОБЛ (пересмотр 2014 г) www.goldcopd.com. с. 22-25.
Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The updated 2014 report is available on www.goldcopd.com. p. 22-25.
26. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Окислительный стресс и анти-оксидантная терапия больных ХОБЛ. *Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum* 2011; 1: 7-11.
Ovcharenko SI, Kapustin VA Oxidative stress and antioxidant therapy in patients with COPD. *Diseases of the respiratory system. Supplement to the Consilium Medicum* 2011; 1: 7-11 [in Russian].
27. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Зильбер И.Е. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов при ХОБЛ. Материалы X Международного конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» Казань. 20-23 мая 2009 г. 304 с.
Poryadin G.V., Salmas J.M., Silber I.E. Features of the surface phenotype of lymphocytes in patients with COPD. *Proceedings of the X International Congress «Modern Problems of Allergy, Immunology and immunopharmacology» Kazan.* 20-23 May 2009 304 p. [in Russian].
28. Порядин Г.В, Салмаси Ж.М., Макаров А.И. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита. *Имунопатология.* 1997; 3: 4-8.
Poryadin G.V., Salmas J.M., Makarov A.I. Mechanisms of regulation of expression of the surface structures of the differentiated lymphocytes. *Immunopathology.* 1997; 3: 4-8 [in Russian].
29. Рагино Ю.И., Душкин М.И. Простой метод исследования резистентности к окислению гепарин-содержащих В-липопротеидов сыворотки крови. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1998; 3: 6-9.
Ragino Y.I., Dushkin M.I. A simple method for studying resistance to oxidation of heparin-containing B-lipoproteins in the blood-serum. *Clinical Laboratory Services.* 1998; 3: 6-9 [in Russian].
30. Распопина Н.А. Шуганов Е.Г. Палеев Ф.Н., Салмаси Ж.М., Шуганов А.Е. Роль цитотоксических лимфоцитов в воспалении у больных ХОБЛ в стадиях обострения и ремиссии. *Альманах клинической медицины.* 2014; 35: 49-53.
Raspopina N.A., Shuganov E.G., Paleev F.N., Salmas J.M., Shuganov A.E. The role of cytotoxic lymphocytes in inflammation in patients with COPD exacerbation and remission stages. *Almanac of clinical medicine.* 2014; 35: 49-53 [in Russian].
31. Фримель Г. Иммунологические методы (перевод с нем.). М. Медицина. 1987: 472 с.
Frimel G. *Immunological Methods* (translated from German). M. Medicine. 1987: 472 p. [in Russian].
32. Хаитов Р.М, Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М. Медицина. 2000: 432 с.
Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. *Immunology.* M. Medicine. 2000: 432 p. [in Russian].
33. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза. *Consilium Medicum.* 2008; 10(10): 57-63.
Chernyaev A.L., Samsonova M.V. The inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the molecular basis of pathogenesis. *Consilium Medicum.* 2008; 10 (10): 57-63 [in Russian].
34. Шуганов Е.Г., Распопина Н.А., Салмаси Ж.М. Клинико-иммунологические корреляции у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмы. *Альманах клинической медицины.* 2014; 35: 54-59.
Shuganov E.G., Raspopina N.A., Salmas J.M. Clinical and immunological correlations in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Almanac of clinical medicine.* 2014; 35: 54-59 [in Russian].

A

Статья получена/Article received 25.04.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
17.02.2017 г.

О.А. Касимова, Ю.Д. Удалов, В.В. Кореньков*, Л.Ю. Ильченко

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

ЛИМФОМА БЕРКИТТА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДКА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

A.O. Kasimova, Yu.D. Udalov, V.V. Korenkov*, L.Yu. Ilchenko

SSC A. I. Burnazyan Federal Biophysical Centre of FMBA of Russia, therapy department, Moscow, Russia

BURKITT'S LYMPHOMA WITH A PRIMARY LESION OF THE STOMACH (CLINICAL OBSERVATION)

Резюме

В статье описан случай первичной лимфомы Беркитта желудка у 29-летнего мужчины. Приведены данные литературы об этиологии, диагностике и морфологических характеристиках первичных лимфом желудка, затронуты вопросы тактики лечения, варианты схем цитостатической терапии.

В описанном клиническом примере дана история болезни пациента: с 16 лет установлен диагноз хронический гастродуоденит, пациент периодически принимал омепразол с положительным эффектом, данных об инфицированности *Hp* и эрадикации нет. В апреле 2016 г. отметил ухудшение самочувствия в виде появления дискомфорта в эпигастриальной области. В апреле 2016 г. на амбулаторном этапе выполнена ЭГДС, где выявлена опухоль антрального отдела желудка, взята биопсия образования. При гистологическом исследовании атипичных клеток не выявлено, в связи с чем в мае 2016 г. был госпитализирован в ФМБЦ им А.И. Бурназяна для дообследования.

В статье приведены данные лабораторно-инструментального обследования, результаты ЭГДС, КТ органов грудной и брюшной полостей, приведены результаты цитологического, иммуногистохимического, цитогенетического исследований.

Пациенту были проведены три курса цитостатической терапии. Первый курс цитостатической терапии начат в июне 2016 г., пациент перенес его удовлетворительно, в постцитостатическом периоде отмечалась лейкопения 2,5 тыс/мкл, на фоне чего развилось вирусное поражение слизистой языка, проводилась терапия виролексом с положительной динамикой.

По ЭГДС-контролю отмечалась выраженная положительная динамика. Второй и третий курс проведены в июле-августе 2016 г., лечение перенес удовлетворительно. В сентябре 2016 г. выписан под динамическое наблюдение гематологом.

Статья обращает внимание практикующих врачей на то, что при отсутствии специфических клинических проявлений, основой диагностики лимфомы в данном клиническом примере является своевременное проведение эндоскопического исследования с гистологическим, иммуногистохимическим и цитогенетическим исследованием биоптата.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, поражение желудка, диагностика, лечение

Для цитирования: Касимова О.А., Удалов Ю.Д., Кореньков В.В., Ильченко Л.Ю. ЛИМФОМА БЕРКИТТА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДКА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ). Архивъ внутренней медицины. 2017;7(2): 145-151. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-145-151

Abstract

The article describes the case of the primary stomach lymphoma of the stomach in a 29-year-old man. The literature data on the etiology, diagnosis and morphological characteristics of the primary lymphomas of the stomach are presented, the questions of treatment tactics, variants of cytostatic therapy schemes are touched upon.

In the described clinical example, the patient's medical history is given: from the age of 16 the chronic gastroduodenitis is diagnosed, the patient periodically took omeprazole with a positive effect, there is no evidence of infection with *Hp* and there is no eradication. In April 2016, he noted the deterioration of health in the form of the appearance of discomfort in the epigastric region. In April 2016, an EHDS was performed at the outpatient stage, where an antral tumor of the stomach was detected, and a biopsy of the formation was taken. Histological examination of atypical cells was not revealed, and in connection with this, in May 2016, he was hospitalized at the A.M. Burnazyan for additional examination.

The article presents data of laboratory and instrumental examination, the results of EGDS, CT of thoracic and abdominal cavities, cytological, immunohistochemical, and cytogenetic studies.

The patient was given three courses of cytostatic therapy. The first course of cytostatic therapy was started in June 2016, the patient transferred it satisfactorily, in the post-cytostatic period there was a leukopenia of 2,5 thousand cells/ μ l, against which the viral lesion of the tongue mucosa developed, and the therapy with virolex was performed with positive dynamics.

*Контакты/Contacts. E-mail: vyacheslav-korenkov@yandex.ru

The EGD control showed marked positive dynamics. The second and third courses were conducted in July–August 2016, treatment was satisfactory. In September 2016 he was discharged for dynamic observation by a hematologist.

The article draws the attention of medical practitioners to the fact that, in the absence of specific clinical manifestations, the basis for the diagnosis of lymphoma in this clinical example is the timely conduct of an endoscopic study with histological, immunohistochemical and cytogenetic study of the biopsy.

Key words: *Burkitt's lymphoma of lesions of the stomach, diagnosis, treatment*

For citation: Kasimova A.O., Udalov Yu.D., Korenkov V.V., Ilchenko L.Yu. BURKITT'S LYMPHOMA WITH A PRIMARY LESION OF THE STOMACH (CLINICAL OBSERVATION). Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 145–151. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-145-151

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-145-151

Нр — *Helicobacter pylori*, ЛБ — лимфома Беркитта

Поражение желудочно-кишечного тракта при неходжкинских лимфомах относится к наиболее частым экстранодальным вариантам течения данной патологии. В основном поражается желудок (55–70%), на втором месте — тонкая кишка (20–35%), реже толстая кишка (5–10%) [2, 3].

MALT-лимфома считается наиболее молодой формой и занимает третье место по распространенности среди всех В-клеточных лимфом. Заболевание выявляется в основном у людей среднего возраста и протекает обычно локализовано, при этом инфицированность *Helicobacter pylori* (Нр) достигает более чем в 90% случаев [5, 8]. У пациентов с MALT-лимфомой на ранних стадиях характерны проявления диспепсического и болевого синдромов, но в отличие от других кислотно-зависимых заболеваний желудка отмечается стойкость симптоматики и кратковременный ответ на антисекреторную терапию. При отсутствии своевременной диагностики и прогрессировании заболевания отмечается потеря массы тела [7, 8]. При эндоскопическом исследовании выявляются очаги гиперемии, отека, эрозии или язвы, для верификации диагноза проводится иммуногистохимическое и цитогенетическое исследование биоптатов. С целью уточнения генерализации опухолевого процесса выполняется КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, а также аспирационная биопсия костного мозга [6]. По данным ряда клинических исследований эрадикационная терапия Нр на ранних стадиях приводит к ремиссии заболевания в 80% случаев [5]. Другим эффективным методом лечения при MALT-лимфоме желудка считается лучевая терапия — локальный контроль составляет более 95% при суммарной общей дозе 30–35 Гр. Хирургическое лечение при неосложненном течении заболевания в настоящее время признано нецелесообразным [8, 11].

Среди В-клеточных лимфом наиболее злокачественным вариантом является лимфома Беркитта (ЛБ) с индексом пролиферативной активности близким к 100%. При подозрении на лимфому Беркитта обязательно проводится цитогенетическое исследование для выявления транслокации *c-myc/IgH* [1, 3].

Чаще болеют молодые мужчины в возрасте 25–30 лет, у пожилых встречается крайне редко (менее 2% всех лимфом).

Клиническая картина характеризуется слабостью, потливостью, быстро прогрессирующей потерей массы тела (10 кг и более за месяц), субфебрилитетом. Типично вовлечение печени и селезенки, наличие абдоминальной и забрюшинной лимфаденопатии, асцита. Специфическое поражение костного мозга и центральной нервной системы наблюдается в 20–35% случаев [4, 3].

Часто больные ЛБ госпитализируются в развернутой стадии заболевания в тяжелом состоянии, обусловленном интоксикацией, кахексией, электролитными нарушениями, а также прогрессирующей почечной недостаточностью. При ЛБ возможны тяжелые хирургические осложнения в виде острой кишечной непроходимости, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации полого органа [4, 3].

Основным методом диагностики является ЭГДС с последующим гистологическим, иммуногистохимическим и цитогенетическим исследованием (FISH) на отпечатках опухоли.

Кроме рутинных обследований при ЛБ необходимо выполнить нейровизуализацию и люмбальную пункцию с цитологическим исследованием ликвора для исключения поражения ЦНС [1, 3].

В связи с повышенной пролиферативной активностью ЛБ высокочувствительна к химиотерапии — в 80–90% случаев достигается длительная клинко-гематологическая ремиссия [1, 4, 10].

Согласно современным рекомендациям основным методом лечения ЛБ является импульсная высокоинтенсивная химиотерапия в сочетании с ритуксимабом [4, 10, 12, 13]. При недостаточной эффективности препаратов первой линии рецидивы развиваются в первые 6–9 месяцев после завершения основного курса. В качестве терапии второй линии возможно использование режима R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид), однако случаи

достижения второй ремиссии единичны. При эффективности цитостатической терапии и достижения второй ремиссии проводится ауто/аллогенная трансплантация клеток костного мозга. К предикторам неблагоприятного течения заболевания относят поражение костного мозга, ЦНС, почек, костей скелета, большие размеры опухоли (более 10 см), а также высокий уровень ЛДГ (более 2 норм) [4, 10, 12, 13].

Клинический пример

Больной Н., 1987 г.р. при поступлении жалобы на боли в эпигастрии без четкой связи с приемом пищи, умеренное похудание (до 5 кг).

История заболевания: со слов пациента, с 16 лет установлен диагноз хронический гастродуоденит, периодически принимал омепразол с положительным эффектом, данных об инфицированности Нр и эрадикации нет. В апреле 2016 г. отметил ухудшение самочувствия в виде появления дискомфорта в эпигастральной области. 21.04.16 на амбулаторном этапе выполнена ЭГДС, где выявлена опухоль антрального отдела желудка, взята биопсия образования. При гистологическом исследовании атипичных клеток не выявлено, в связи с чем в мае 2016 г. был госпитализирован в ФМБЦ им А.И. Бурназяна для дообследования. Ранее наличие каких-либо сопутствующих заболеваний отрицает, аллергоанамнез не отягощен. При поступлении общее состояние удовлетворительное, телосложение правильное, конституция нормостеническая. В сознании, ориентирован в мес-

те, личности, пространстве и времени. Рост: 177 см. Вес: 70 кг. ППТ(BSA): 1,863 м². ИМТ: 22,34 кг/м². Кожные покровы чистые, теплые, физиологической окраски и влажности. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно. Лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система без видимой патологии. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, ЧДД — 16/мин. Ритм правильный, тоны ясные, шумы отсутствуют. АД — 130/80 мм рт. ст. Частота пульса — 74/мин. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот не увеличен, симметричный, равномерно участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, дисурических явлений нет.

Данные лабораторно-инструментального обследования (табл. 1, 2, 3).

ЭГДС (05.05. 2016 г.)
Эндоскоп свободно введен в пищевод. Просвет его не изменен, слизистая гладкая, розовая, блестящая. Зубчатая линия совпадает с пищеводно-желудочным переходом на 39-40 см. Кардия на 40 см, смыкается не полностью. Ретроградно осмотреть зону кардии не удастся ввиду частого срыгивания воздуха. В желудке натошак умеренное количество прозрачной жидкости с примесью пенистой вязкой слизи и небольшого количества мелких темных сгустков крови. Просвет желудка деформирован в области нижней трети тела и антрального отдела за счет огромной бляшкообразной опухоли, расположенной на передней стенке

Таблица 1. Общеклинический анализ крови
Table 1. General clinical analysis of blood

Физико-химические свойства/Physicochemical characteristics	Результат анализа/Analysis result	Единицы измерения/Units	Референсные значения/Reference Values
Скорость оседания эритроцитов/ Erythrocyte sedimentation rate	3	мм/ч	2 — 20
Лейкоциты (WBC)	2,6	10 ⁹ /л	4 — 9
Эритроциты (RBC)	4,91	10 ¹² л	4,5 — 5,3
Гемоглобин (HGB)	149	г/л	130 — 170
Гематокрит (HCT)	43,3	%	36 — 56
Цветовой показатель/Color index	0,91		0,85 — 1,02
Средний объем эритроцитов (MCV)	88,2	fL	80 — 100
Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (MCH)	30,3	pg	28 — 36
Тромбоциты (PLT)	255	10 ⁹ /L	120 — 380
Нейтрофилы/ Neutrophils % ручн	55	%	47 — 85
Палочкоядерные/Band neutrophils	5	%	1 — 6
Сегментоядерные/Segmented neutrophil	50	%	47 — 72
Эозинофилы/Eosinophils % ручн	2	%	0 — 5
Лимфоциты/Lymphocytes % ручн	29	%	19 — 37
Моноциты/Monocytes % ручн	14	%	3 — 11

Таблица 2. Биохимический анализ крови
Table 2. Biochemical blood test

Параметр/Parameter	Код Методики/ Method Code	Результат анализа/ Analysis result	Единицы измерения/ Units	Референсные значения/ Reference Values
Общий белок/ Total protein	TP2	74,9	г/л	66 — 87
Креатинин/ Creatinine	CREJ2	73	мкмоль/л	62 — 106
Мочевина/ Urea	UREAL	6,0	ммоль/л	2,76 — 8,07
Мочевая кислота/ Uric acid	UA	369	мкмоль/л	202 — 416
Триглицериды/ Triglycerides	TRIGG	0,56	ммоль/л	0,4 — 1,7
Холестерин общий/ Cholesterol total	CHOL	4,43	ммоль/л	3,9 — 5,2
Холестерин ЛПВП/ HDL cholesterol	HDL	1,09	ммоль/л	0,9 — 1,45
Холестерин ЛПНП/ LDL cholesterol	LDL	3,18	ммоль/л	0,26 — 2,6
Билирубин общий/ Bilirubin generic	BILT2	4,1	мкмоль/л	5 — 21
Аланинаминотрансфераза/ Alanine aminotransferase ALT	ALT	12,8	Е/л	5 — 41
Аспаратаминотрансфераза/ Aspartate aminotransferase	ASTL	19,2	Е/л	5 — 40
Гамма-ГТ/ Gamma glutamyl transpeptidase	GGT12	20	Е/л	10 — 71
Щелочная фосфатаза/ Alkaline phosphatase	ALP	65,7	Е/л	35 — 130
Глюкоза (в сыворотке)/ Glucose (in serum)	GLUC3	4,98	ммоль/л	4,1 — 6,05
Калий/ Potassium	K	4,63	ммоль/л	3,5 — 5,1
Натрий/ Sodium	Na	140	ммоль/л	136 — 146
Железо/ Iron	Fe	9,69	мкмоль/л	5,83 — 34,5

Таблица 3. Онкомаркеры
Table 3. Oncomarkers

Параметр/Parameter	Результат анализа/ Analysis result	Единицы измерения/ Units	Референсные значения/ Reference Values
Альфафетопротеин/AFP	1,90	IU/mL	0,74 — 7,29
Простатспецифический антиген/Total PSA	0,72	ng/mL	0 — 4
Свободный ПСА/Free PSA	0,257	ng/mL	0 — 0,5
Коэффициент Free PSA /Total PSA	35,69	%	>10
Раково-эмбриональный антиген/CEA	0,51	ng/mL	0 — 5
СА 19-9	4,2	U/mL	0 — 37



Рисунок 1. Эндоскопическая картина фрагмента лимфомы желудка с налетом фибрина и гематина
Figure 1. Endoscopic picture of a fragment of gastric lymphoma with a touch of fibrin and hematin

этих отделов с переходом на малую кривизну вплоть до угла желудка. Диаметр опухоли около 7×8 см, края опухоли неравномерно утолщены, подрытые, с неравномерными гиперпластическими разрастаниями по краям и верхнепроксимальной части дна образования (рис. 1). Взята биопсия из 3 зон — дистальный край опухоли, разрастания в области дна и по верхнему краю опухоли. Ткани плотные, кровоточивы. В других отделах складки обычной высоты, хорошо расправляются воздухом. Перистальтика прослеживается до зоны образования. Слизистая желудка вне образования — рыхлая, блестящая, неравномерно очагово гиперемирована, отечна в области тела и антрального отдела. Привратник сомкнут, эластичен. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, слизистая ее розовая, бархатистая. Просвет осмотренных нижележащих отделов двенадцатиперстной кишки без особенностей, слизистая розовая, бархатистая.

Заключение: Блюдцеобразная опухоль желудка (язва-рак? лимфома?) — биопсия. Эндоскопические признаки ГПОД.

КТ органов грудной и брюшной полостей (05.2016 г.)

Легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Корни легких структурные. Просвет трахеи и крупных бронхов свободный. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Сердце и магистральные сосуды без особенностей. Выпот в серозных полостях нет.

Определяется неравномерная циркулярная инфильтрация стенок пилорического отдела желудка толщиной 11-16 мм, по верхнему краю которой отмечается экзофитный рост опухоли в виде ограниченно-

го участка инфильтрации прилежащей клетчатки, размерами до 36×28×27 мм, в толще которого проходит правая желудочная артерия, также отмечается, что опухолевые массы соприкасаются с S3 печени и головкой поджелудочной железы (рис. 2а, 2б). Опухоль контраст не накапливает, имея плотность до 58 НУ. Определяются несколько лимфатических узлов, в желудочно-ободочной связке размером до 7 мм, и единичный узел размером до 8 мм в малом сальнике. Остальные лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены.

Печень обычной формы, размеров и структуры. Паренхима равномерно накапливает контраст, без очаговых изменений. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь не увеличен, без рентгенконтрастных включений. Селезенка не увеличена, структура однородная. Поджелудочная железа компактного строения, с четкими очертаниями, обычной формы и размеров. Вирсунгов проток не расширен. Надпочечники типичной Y — образной формы, без объемных образований. Почки обычно расположены, с равномерным развитием паренхимы, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Чашечно-лоханочная система почек не расширена, выделительная функция синхронна, своевременна. Сосудистые ножки дифференцированы. Выпот в брюшной полости нет. Магистральные сосуды без особенностей. Структура скелета сохранена.

Заключение: опухоль желудка с инфильтрацией пилорического и антрального отделов. Контакт опухоли с поверхностью S3 печени и головкой поджелудочной железы. Умеренно выраженная регионарная лимфаденопатия.

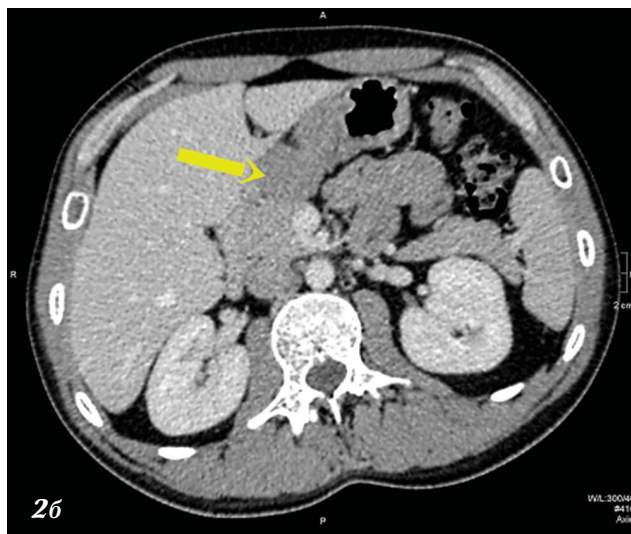
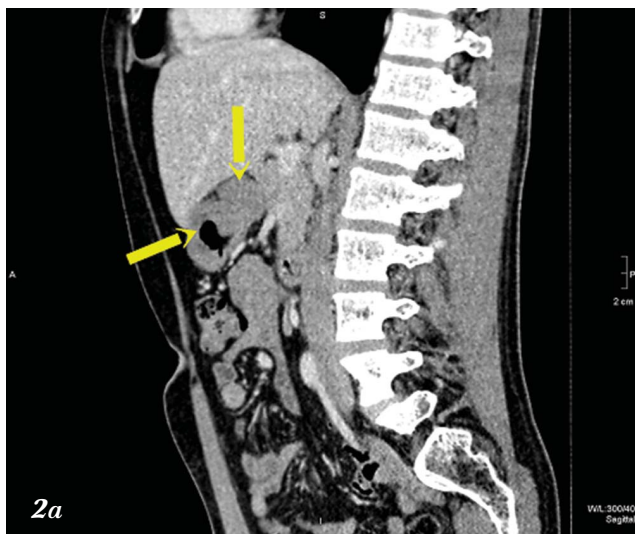


Рисунок 2. КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием

2а – сагиттальный срез, 2б – поперечный срез (стрелками указано утолщение стенки желудка за счет инфильтрации опухолью)

Figure 2. CT of abdominal cavity with intravenous contrast

2a – is the sagittal section, 2b – transverse section (Arrows indicate thickening of the stomach wall due to tumor infiltration)

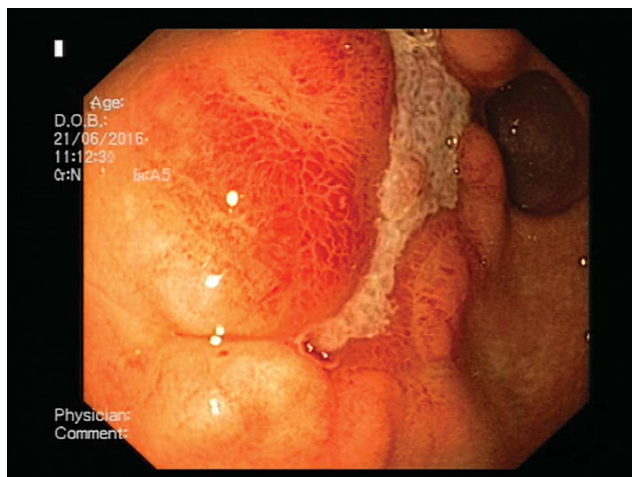
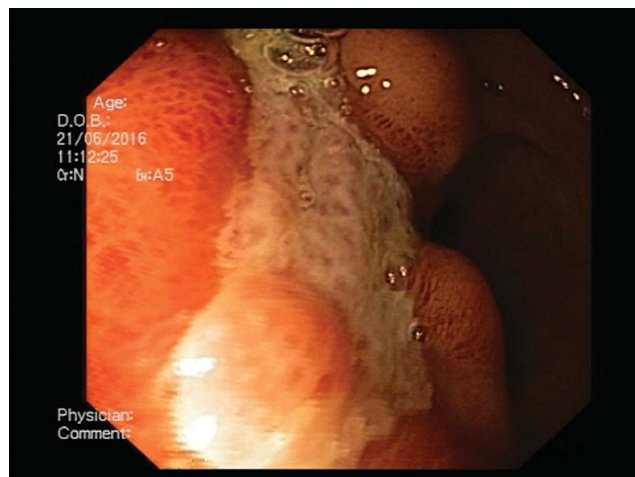


Рисунок 3. Эндоскопическая картина желудка после первого курса ПХТ (антральный отдел)
Figure 3. Endoscopic picture of the stomach after the first course of PCT (antral department)

При цитологическом исследовании — клетки крупноклеточной лимфомы, НР+++

Иммуногистохимическое исследование биоптата желудка от 18.05.16: клеточный состав представлен крупными элементами с ободком цитоплазмы и крупным округлым или полигональным базофильным ядром, клетки с высокой митотической активностью и высоким уровнем коэкспрессии: Ki67 100%, CD20+ CD10+, c-Мус 100%, CD 38+, bcl2 60%.

Цитогенетическое исследование парафиновых блоков: c-Мус-положительный.

По данным **цитологического исследования костного мозга** картина полиморфноклеточного костно-мозгового аспирата, при **цитогенетическом исследовании** костного мозга генетические аномалии не выявлены

Пациент консультирован гематологом, установлен диагноз: Лимфома Беркитта, 2А стадии, с поражением желудка, парагастральных лимфоузлов, низкий риск.

Учитывая вариант заболевания, согласно рекомендациям NCCN 2016 г. (Национальная всеобщая раковая сеть США) пациенту назначено 3 курса цитостатической терапии по схеме R-CODOX (рутиксимаб-циклофосфамид, онковин (винкристин), доксорубицин), после чего планируется сбор периферических стволовых клеток крови (ПСКК) для последующей высокодозной цитостатической терапии с аутотрансплантацией ПСКК.

Первый курс цитостатической терапии начат с 5.06.2016 г.

Схема курса:

D0 — мабтера 1000 мг;

D1 — 2 циклофосфан 800 мг/м² — 1400 мг за 1ч;

D1, D15 — винкристин 1,4 мг/м² — 2 мг внутривенно струйно;

D1 — доксорубицин 50 мг/м² — 70 мг;

D3 — люмбальная пункция с интратекальным введением метотрексата, дексаметазона, цитозара;

D15 — метотрексат 3 г/м² — 550 мг за 1ч, далее 4900 мг — за 23 ч;

D16 — лейковорин по протоколу;

D3 — неуластим 6 мг подкожно.

Цитостатическую терапию перенес удовлетворительно, в постцитостатическом периоде отмечалась лейкопения 2,5 тыс/мкл, на фоне чего развилось вирусное поражение слизистой языка, проводилась терапия виролексом с положительной динамикой.

По ЭГДС-контролю от 21.06.2016 г. отмечается выраженная положительная динамика: в зоне ранее обнаруженного образования визуализируются гладкие белесоватые ветвистые рубцы с очаговой инфильтрацией прилежащей слизистой (рис.3), в других отделах складки обычной высоты, хорошо расправляются воздухом; перистальтика сохранена, в зоне образования ослаблена. Слизистая на остальном протяжении гладкая блестящая, незначительно очагово гиперемирована. Привратник сомкнут, эластичен. Просвет луковицы и осмотренных нижележащих отделов двенадцатиперстной кишки без особенностей, слизистая розовая, бархатистая.

Второй и третий курс проведены в июле-августе 2016 г., лечение перенес удовлетворительно. В сентябре 2016 г. выписан под динамическое наблюдение гематологом.

Заключение

Таким образом, с учетом отсутствия специфических клинических проявлений, основой диагностики лимфомы в данном клиническом примере является своевременное проведение эндоскопического исследования с гистологическим, иммуногистохимическим и цитогенетическим исследованием биоптата.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Барях Е.А., Кравченко С.К., Обухова Т.Н., и соавт. Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение. Клин. Онкогематол. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009; 2(2): 137-146. Baryakh E.A., Kravchenko S.K., Obukhova T.N. Burkitt's Lymphoma: clinic, diagnostics, treatment. Clinical Oncohematol. Basic research and clinical practice. 2009; 2(2); 137-146 [in Russian].
2. Самочатова Е.В., Островская А.В., Карачунский А.И. и др. Значение верификации варианта неходжкинских лимфом у детей для эффективности лечения по современным протоколам. Гематол. трансфузиол. 2000; 6: 9-14. Samochatova E.V., Ostrovskaya A.V., Karachunskii A.I. The value of verification of the option of non-Hodgkin lymphoma in children for the treatment efficacy according to modern protocols. Hematol. transfusiol. 2000; 6: 9-14 [in Russian].
3. Тюкалова Н.Р., Федорова А.С., Шумилова И.В., Румянцев А.Г. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Беларуси. Гематол. трансфузиол. 2002; 3: 58. Tyukalova N.P., Fedorov A.S., Shumilov V.I., Rumyantsev A.G. Non-Hodgkin's lymphoma in children: clinical characteristics, diagnostics and therapeutics; according to the clinics of Russia and Belarus. Hematol. transfusiol. 2002; 3: 58 [in Russian].
4. Barnes J.A., Lacasce A.S., Feng Y. et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Ann. Oncol. 2011; 22(8): 1859-1864.
5. Eidt S., Stolte M., Fisher R. Helicobacter pylori gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. J. Clin. Pathol. 1994; 47: 436-439.
6. Gossios K., Katsimbri P., Tsianos E. CT features of gastric lymphoma. Eur. Radiol. 2000; 10: 425-430.
7. Isaacson P.G. Helicobacter pilori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet. 1991; 338: 1175-1176.
8. Isaacson P. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. Ann. Oncol. 1999; 10: 637, 645.
9. Kanda M., Ohshima K., Suzumiya J. et al. Follicular lymphoma of the stomach: immunohistochemical and molecular genetic studies. J. Gastroenterol. 2003; 38(6): 584-587.
10. Leonard J.P. Bortezomib plus CHOP — Rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 2010; 29(6): 690-697.
11. Link M.P., Shuster J.J., Donaldson S.S., et al. Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin lymphoma. NEJM. 1997; 337: 1259-1274.
12. Murphy S., Bowman W., Abromovitch M. et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B-cell (S Ig+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. J. Clin. Oncol. 1986; 4: 1732-1739.
13. Spreafico F., Massimino M., Luksch R, et al. Intensive, very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children. J. Clin. Oncol. 2002; 20(12): 2783-2788.

Ⓐ

Статья получена/Article received 31.10.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 17.02.2017 г.

**Некролог**

С прискорбием сообщаем, что 11 апреля 2017 г. на 74 году жизни, после продолжительной болезни, ушёл из жизни член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор **Юрий Борисович Белоусов**. Юрий Борисович окончил в 1965 г. 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова, после чего работал на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета ассистентом, затем доцентом. Ю.Б. Белоусов был учеником известного терапевта-кардиолога, академика АМН СССР, профессора П.Е. Лукомского, стаж его научно-педагогической работы составлял более 50 лет. В 1984 г. после защиты докторской диссертации организовал в институте кафедру клинической фармакологии лечебного и педиатрического факультетов, которой успешно руководил до 2016 г., а затем стал её почетным профессором.

Юрий Борисович был первым главным редактором журнала «Архивъ внутренней медицины», в период его становления в 2011-2012 годах. Под его руководством сформировался коллектив редакции, его политика и концепция.

Ю.Б. Белоусов — автор более 500 научных работ, в том числе первого в стране учебника и руководства для врачей по клинической фармакологии. В 2000 г. он возглавил Комитет экспертов по разработке и созданию Российского лекарственного формуляра, который в настоящее время ежегодно обновляется.

Юрий Борисович был главным редактором журналов «Качественная клиническая практика», «Атеротромбоз». В 90-е годы им создана лаборатория фармакокинетических исследований, где в течение многих лет проводится изучение биоэквивалентности лекарственных средств.

Медицинское сообщество потеряло одного из своих патриархов. Выражаем соболезнования семье и близким в связи с этой тяжёлой утратой.

Редколлегия журнала

М.В. Быков*^{1,2}, В.В. Лазарев², А.А. Плоскирева¹¹ — Детская инфекционная больница № 5, Москва, Россия² — Кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ КИШЕЧНОГО ЛАВАЖА У ДЕТЕЙ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

M.V. Bykov*^{1,2}, V.V. Lazarev², A.A. Ploskireva¹

Pediatric Infectious Hospital № 5, Moscow, Russia

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

THE USE OF INTESTINAL LAVAGE IN CHILDREN IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Резюме

В процессе интенсивной терапии у детей при неотложных инфекционных состояниях проводился метод энтеральной детоксикации специальным солевым энтеральным раствором — кишечный лаваж. Метод использовался у 75 детей в возрасте от 1,5 месяцев до 12 лет с массой тела от 3,2 до 44 кг с различной инфекционной патологией, с выявлением у 8 больных (10,6%) пневмонии, потребовавшей проведения ИВЛ, транслокации микроорганизмов из кишечника и микробиологическим подтверждением энтерогематической связи с основным патологическим процессом. Проведено 84 процедуры. Положительный клинико-лабораторный эффект был получен у 70 пациентов, что составило 93,31%.

Ключевые слова: кишечный лаваж, интенсивная терапия у детей**Для цитирования:** Быков М.В., Лазарев В.В., Плоскирева А.А. ПРИМЕНЕНИЕ КИШЕЧНОГО ЛАВАЖА У ДЕТЕЙ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ. Архив внутренней медицины. 2017; 7(2): 152-157. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-152-157

Abstract

In the process of intensive care in children under exigent infectious states held a special method of enteral detoxification salt enteral rastvorom — intestinal lavage. The method was used in 75 children aged from 1,5 month to 12 years with a body weight of 3.2 to 44 kg with various infectious pathologies, identifying 8 patients (10,6%) with pneumonia, ask for a ventilator, the translocation of intestinal microorganisms and microbiological confirmation enterohematic connection with the main pathological process is carried out 84 procedures. Positive clinical and laboratory effect was obtained in 70 patients, accounting for 93,31%.

Key words: intestinal lavage, intensive therapy in children**For citation:** Bykov M.V., Lazarev V.V., Ploskireva A.A. THE USE OF INTESTINAL LAVAGE IN CHILDREN IN THE INTENSIVE CARE UNIT. Archive of internal medicine. 2017; 7(2): 152-157. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-152-157

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-152-157

КЛ — кишечный лаваж, ОДН — острая дыхательная недостаточность, ОКИ — острая кишечная инфекция, ОПечН — острая печеночная недостаточность, СДК — селективная деконтаминация кишечника, СПОН — синдром полиорганной недостаточности, СЭИ — синдром эндогенной интоксикации, СЭР — солевой энтеральный раствор

Актуальность

Микрофлора кишечника взрослого, по данным ряда исследований, содержит 10-100 триллионов микробов, представляющих более 600 видов индигенных и условно патогенных микроорганизмов с

общей массой от 1 до 1,5 кг (Xu J., Gordon J.I. 2003). При этом, площадь всасывающей поверхности кишечника у взрослого за счет складок, ворсинок и микроворсинок сопоставима с площадью теннисного корта (Yamada T., Alpers D.H., Owyang C. 1995). Основным же звеном в энтерогематическом барье-

*Контакты/Contacts. E-mail: mikhail_v_bykov@mail.ru

ре являются энтероциты, особенностью которых является то, что энтероцит — самая короткоживущая клетка человеческого организма, срок его жизни при благоприятных физиологических условиях от 2 до 5 суток. Энтероцит имеет двойной тип питания и получает пластический материал из кровотока и просвета кишечника. Однако, любые стрессовые для макроорганизма ситуации (гипоксия, гиповолемия, боль, ДВС-синдром, все виды шоков) приводят к нарушению микроциркуляции и ишемии ЖКТ, электролитным нарушениям, дилатации и парезу кишечника. В свою очередь, это влечёт за собой изменение рН, осмолярности и электролитного состава химуса, угнетение роста нормальной микрофлоры кишечника, способствует стремительному росту условно патогенной и патогенной микрофлоры. Повреждение энтероцитарного барьера неизбежно при длительности вышеописанных факторов более срока жизни энтероцита (2-5 суток). Это приводит к транслокации микрофлоры кишечника в лимфо- и кровоток, с резким возрастанием антигенной нагрузки на макроорганизм с развитием транзитного иммунодефицита. В связи с этим кишечник в определённых условиях сам может стать резервуаром и источником интоксикации [2, 3, 4, 5, 12, 13, 15].

При нахождении экзо- или эндотоксиканта в просвете кишечника и нарушенных естественных барьерных функциях и механизмах эвакуации неизбежно формируются два патологических порочных круга циркуляции токсинов: энтерогематический и энтерогепатический. При энтерогепатическом круге циркуляция токсиканта происходит вследствие всасывания его из кишечника и проникновения в кровоток воротной вены, далее, проникнув в ткань печени, токсикант, частично метаболизируясь или в неизмененном виде выделяется с желчью снова в просвет кишечника. При энтерогематическом патологическом круге токсикант, всосавшись в кишечнике, минуя, по ряду причин, гепатоцит, через печёночную вену попадает в системный кровоток, оказывая свое влияние на разные ткани и органы макроорганизма, и далее через кровоток в самой кишке способен выделяться снова в просвет кишечника [6].

Применение метода кишечного лаважа разрывает формирующиеся или сформировавшиеся патологические круги циркуляции токсинов.

Кишечный лаваж (КЛ) — метод энтеральной детоксикации организма и коррекции параметров гомеостаза. Осуществляется с помощью введения в желудочно-кишечный тракт специально приготовленного солевого энтерального раствора (СЭР), идентичного нормальному химусу тонкой кишки по своим физико-химическим параметрам: рН, осмолярности и электролитному составу [1]. Метод,

разработанный и с успехом широко используемый в нашей стране при лечении экзо- и эндотоксикозов в основном у взрослых пациентов [6, 7, 11, 12], на сегодняшний день имеет весьма ограниченный опыт применения в педиатрической практике [8, 9, 10]. В то же время вопросам транслокации микроорганизмов из кишечника с реализацией и поддержанием патологического инфекционного процесса, особенно у больных в отделениях интенсивной терапии, уделяется всё больше внимания [2, 4, 5, 8, 10, 11, 12].

В сравнении с энтеросорбцией КЛ эффективен при парезе ЖКТ, так как СЭР является мощным прокинетическим средством («Лечение констипации методом кишечного лаважа В.А. Маткевича» Патент № 2450277). Кроме того, КЛ является эффективным средством коррекции микробиоценоза кишечника и восстановления кишечного барьера, что представляется чрезвычайно важным в устранении «синдрома эндогенной интоксикации» (В.А. Маткевич, Е.А. Лужников, 2007).

Цель работы

Оценить эффективность кишечного лаважа у детей при неотложных состояниях, вызванных различными инфекционными заболеваниями с высокой вероятностью энтерогенной интоксикации.

Материал и методы

Критериями для обоснования проведения метода КЛ являлись: клинически и(или) лабораторно подтверждённое течение острой кишечной инфекции (ОКИ), транслокации патогенных и условно патогенных микроорганизмов из просвета кишечника в кровоток с реализацией и поддержанием патологического процесса. Явления пареза кишечника на фоне активно протекающего инфекционного заболевания. Клинико-лабораторные признаки течения острой печёночной недостаточности.

Критериями исключения для проведения сеанса кишечного лаважа являлись нестабильность гемодинамических показателей, требующей непрерывной инфузии адренормиметиков и терминальные состояния пациентов. Родители всех пациентов, поступающих и находящихся в ОРИТ, после предварительной беседы с описанием плана обследования, лечения и возможных рисков заполняли и подписывали утверждённое ДЗ г. Москвы стандартное информированное согласие.

В процессе исследования использовались стандартные статистические методы (критерии Фишера и χ^2). Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

Кишечный лаваж солевым энтеральным раствором использовали у 75 детей (84 процедуры) в возрасте от 1,5 месяцев дней до 12 лет с массой тела от 3,2 до 44 кг с различной инфекционной патологией: 40 больных с тяжелой формой ОКИ, 16 больных с сочетанной инфекцией дыхательных путей и ОКИ, 10 больных с пневмонией и явлениями ОДН, потребовавшей проведения различных видов респираторной поддержки, 6 больных с острой печеночной недостаточностью (ОПечН), развившейся на фоне острого инфекционного гепатита различной этиологии, 2-е больных с гнойным менингитом, один больной с синдромом Гийена-Барре. У 4-х из вышеперечисленных больных тяжесть состояния была обусловлена развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). У 8-ми больных (5 с пневмонией, 2 с острой печеночной недостаточностью, 1 с гнойным менингитом) отмечался тяжелый парез ЖКТ, не купируемый применением слабительных средств и прокинетиков (нарушение пассажа, стул реже 1-го раза в сутки только после клизмы, отсутствие кишечных шумов, вялая или маятникообразная перистальтика по данным УЗИ). Из них у 4-х больных с имеющимся тяжелым парезом кишечника, рефрактерным к методам общепринятой терапии, была заподозрена серотониновая недостаточность. Все больные, за исключением 3-х (два с явлениями острой печеночной недостаточности и один ребенок с синдромом Гийена-Барре), имели в той или иной степени выраженности симптомы инфекционного токсикоза.

У 8 больных с пневмонией, потребовавшей проведения ИВЛ, была выявлена транслокация микроорганизмов из кишечника и подтверждена энтерогематическая связь, с выделением идентичных полирезистентных штаммов возбудителей из анализов кала и мокроты — у 4 больных (*Klebsiella pneumoniae*-3, *Klebsiella Ozenae*-1, *Pseudomonas aeruginosa*-1), из анализа кала и крови — у 4 больных (*Klebsiella pneumoniae*-3, *Acinetobacter*).

У больных с клинической картиной острой кишечной инфекции при бактериологическом исследовании кала были выделены *Salmonella enteritidis*-5, *Salmonella typhimurium*-1, *Shigella flexneri*-2, *Pseudomonas aeruginosa*-1. Клинико-лабораторное состояние больных оценивали как непосредственно перед сеансом КЛ, так и через 2-4 часа после завершения процедуры.

Методика проведения КЛ

На начальных этапах мы использовали СЭР 250-260 мосм/л (при рекомендуемом к использованию у взрослых СЭР с осмолярностью 235-260 мосм/л). В начале процедуры в положении больного на правом боку при поднятом головном конце на 25-30° по



Фото 1. На эхограмме проникновение СЭР за пилорический сфинктер

Photo 1. On the echogram penetration of saline solution enteral for pyloric sphincter

назогастральному зонду вводили солевой энтеральный раствор, подогретый до 37°C. Объем раствора составлял сначала 10-40 мл (1/5-1/2 от объема желудка) каждые 5-10 мин., а после открытия привратника, момент которого контролировали с помощью УЗИ, переходили на продленную подачу раствора через инфузомат со скоростью от 50 до 500 мл в час в зависимости от массы тела и возраста пациента.

При выраженной гипертермии (температура тела более 39°C — у 4 х пациентов) СЭР вводили комнатной температуре. При продленной инфузии СЭР через желудочный зонд периодически (во время первого часа) проверяли степень наполнения желудка, скорость эвакуации раствора с помощью УЗИ верхних отделов брюшной полости.

В большинстве случаев при наполнении кишечника солевым электролитным раствором появлялись перистальтические шумы, по данным УЗИ исчезала маятникообразная и активизировалась нормальная перистальтика, затем наступало фракционное опорожнение кишечника. Первые порции интестината имели, как правило, патологический каловый характер с обилием примеси зелени, слизи. Для обеспечения гигиенической чистоты процесса после отхождения плотных каловых масс ректально устанавливалась большого размера (Ch 18-22) газоотводная трубка, соединенная с взрослым мочеиспускателем. Что позволяло не только облегчить труд среднего медперсонала, обеспечить чистоту пациента, но и более четко учитывать количество и качество выделенного интестината.



Фото 2. Пациенту с явлениями ОКИ проводится сеанс КЛ. В мочеприемнике соединённом с газоотводной трубкой отмечается накопление бурого патологического интестината.

Photo 2. A patient with symptoms of acute intestinal infection intestinal lavage conducted the session. The urine collection bag connected to the gas outlet pipe marked accumulation of pathological intestinal brown.



Фото 3. Изменение характера интестината к завершению сеанса КЛ у того же пациента (см. фото 2).

Photo 3. The changing nature of intestine to the end of the session intestinal lavage from the patient (see. Photo 2).

Таким способом промывание ЖКТ проводили до «чистых» жёлтых промывных вод. Общий объем введенного в течение 2-6 часов СЭР составлял от 70 до 140 мл/кг. КЛ завершался назначением пектина и пребиотиков (пробиотиков).

Больным с подозрением на серотониновую недостаточность вводили серотонина адипинат в дозе от 0,5 до 3 мг/кг/сут. микроструйно.

Результаты исследования

У 70 пациентов (93,31%) после проведения кишечного лаважа отмечался положительный клинко-лабораторный эффект. Как показано в табл. 1, у больных после проведения процедур КЛ, появлялась тенденция к нормализации температуры (без применения антипиретиков), уменьшение тахипноэ (одышки) и тахикардии, достоверно отличающаяся от показателей в группе до и после проведения КЛ ($P < 0,05$). Это происходило параллельно с улучшением электролитного и газового состава крови, также отмечалось улучшение показателей гемограммы с тенденцией к снижению лейкоцитоза и повышением уровня лимфоцитов, улучшением КОС без статистически значимой разницы. Клинически у больных отмечалось разрешение симптомов кишечной недостаточности и уменьшение или полное устранение симптомов инфекционного токсикоза. В 4-х случаях проведение КЛ позволило в течение ближайших 1,5-2 суток перевести больных на более «мягкие» и вспомогательные режимы ИВЛ и прекратить продолнную (от 9 до 13 суток) ИВЛ.

На фоне проведения сеансов КЛ у больных с острой печеночной недостаточностью, развившейся на фоне вирусных гепатитов, в 5 из 6 случаев (за исключением 1 случая стремительно протекающей злокачественной формы фульминантного гепатита, закончившегося летальным исходом) мы наблюдали также положительную клинко-лабораторную динамику. Как видно из таблицы, отмечалось снижение исходно повышенных печеночных трансаминаз. Исходный уровень до проведения КЛ оценивался за 100%.

Однако в процессе работы нами были отмечены и нежелательные эффекты КЛ. У 5-х детей не было получено стула в расчетные сроки, отмечались явления гиперволемии и гипергидратации, что потребовало соответствующей терапии.

Обсуждение

Известно, что синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) при острой печеночной недостаточности во многом связан как с утраченной печенью функцией

Таблица 1. Динамика некоторых лабораторных и клинических показателей до и после проведения КЛ
Table 1. Dynamics of some laboratory and clinical parameters before and after the intestinal lavage

	ЧСС уд/мин.	ЧДД	Т С	рН	ВЕ	Лейк. тыс.	Лимф. %	АЛТ (у больных с ОПечН)	АСТ (у больных с ОПечН)
До КЛ	140 +/-24	38+/-10	38,8+/-1,1	7,28+/-0,24	-1+/-15,4	16+/-10,5	28+/-21	100	100
После КЛ	108 +/-27*	28+/-12*	37,4+/-0,8*	7,34+/-0,09	2+/-7	15+/-8	33+/-20	снижен. на 12-37%	снижен. на 7-48%

Примечание * — Р < 0,05 статистически значимые изменения по отношению к показателям до проведения КЛ

детоксикации, прежде всего поступающей крови от кишечника через воротную вену, так и с активизацией условно патогенной и патогенной флоры кишечника и закономерного накопления продуктов гниения и брожения, что и формирует один из порочных кругов при данной патологии. В связи с этим в структуре лечения острой печёночной недостаточности применяется селективная деконтаминация кишечника (СДК) [12]. Однако СДК далеко не всегда обеспечивает «селекцию» и эффективную моторику кишечника, что не предотвращает продукцию и всасывание токсинов, и прогрессию энтерогенной интоксикации. В свою очередь, дополнительная токсическая нагрузка на поражённую печёночную ткань не создает предпосылок для возможности ранней и полноценной регенерации гепатоцитов. В связи с этим использования метода КЛ представляется более патогенетически обоснованным и целесообразным. Отчётливая, но статистически недостоверная тенденция к снижению лейкоцитоза периферической крови и повышение уровня лимфоцитов может свидетельствовать о снижении антигенной нагрузки, поступающей в кровоток при транслокации последних из просвета кишечника.

При анализе 5 случаев с явлениями гиперволемии и гипергидратации во время проводимых сеансов КЛ было отмечено, что все дети были в возрасте до 2-х лет, а осмолярность используемого СЭР составляла 250-262 мосм/л (согласно рекомендациям по интенсивной терапии), т.е. изоосмолярна нормальному химусу [1, 6, 7].

В дальнейшем, учитывая высокую гидрофильность тканей ребёнка (особенно детей раннего возраста), при проведении кишечного лаважа СЭР создавался с учётом осмолярности плазмы пациента и был равен или превосходил осмолярность плазмы (от 285 до 347 мосм/л) в зависимости поставленных задач [10]. При этом явлений гипергидратации не отмечалось.

Выводы

У детей при эндотоксикозах, развивающихся на фоне различных инфекционных заболеваний и сопровождающихся накоплением токсикантов в полости ЖКТ, в условиях нарушенного энтероген-

матического барьера кишечный лаваж является эффективным методом детоксикации организма. В совокупности с другими методами интенсивной терапии кишечный лаваж позволяет улучшить результаты лечения больных.

Температуру и осмолярность СЭР необходимо выбирать в каждом конкретном случае.

Конфликт интересов/Conflict of interests
Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

1. Баклыкова Н.М. Состав и приготовление сред для внутрикишечного введения при перитоните. Методические рекомендации. М. 1986: 19 с.
Baklykova N.M. The Composition and preparation of media for internal intestinal administration in peritonitis. Methodical recommendations. M. 1986: 19 p. [in Russian].

2. Жигайлов А.В. Дисс. канд. мед. наук. Транслокация бактерий — как фактор инфицирования ран при металлостеосинтезе закрытых переломов конечностей и обоснование нового принципа антибактериальной терапии (экспериментальное исследование). Оренбург. 1996: 176 с.
Zhigailov A.V. Diss. cand. med. sciences. Translocation of bacteria — as a factor in the infection of wounds in the osteosynthesis of closed fractures of limbs and justification of a new principle of antibiotic therapy (experimental study). Orenburg. 1996: 176 p. [in Russian].

3. Хамин И.Г. Дисс. канд. мед. наук. Вентилятор-ассоциированная пневмония у детей. Новосибирск. 2005: 192 с.
Hamin I.G. Diss. cand. med. sciences. Ventilator-associated pneumonia in children. Novosibirsk. 2005: 192 p. [in Russian].

4. Салато О.В. Исследование транслокации бактерий при механической непроходимости. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2008; 4: 62.
Salato O.V. The Study of bacterial translocation in mechanical obstruction. Bulletin of East Siberian scientific center SB RAMS. 2008; 4: 62 [in Russian].

5. Цветков Д.С. Влияние глутамина на функциональное состояние кишечника у больных в критическом состоянии. Общая реаниматология 2009; 5(3): 74-81.
Tsvetkov D.S. The Effect of glutamine on the functional state of the intestine in patients in critical condition. General resuscitation science 2009; 5(3): 74-81 [in Russian].

6. Маткевич В.А., Лужников Е.А. и соавт. Кишечный лаваж при экзо- и эндотоксикозе. Методические рекомендации. Москва 2010: 17 с.

- Mitkevich, V. A., Luzhnik E. A. et al. Intestinal lavage in Exo — and endotoxycosis. Methodical recommendations. Moscow. 2010: 17 p. [in Russian].
7. Гельфанда Б.Р., Салтанова А.И. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Том 2. Москва ГЭОТАР-Медиа. 2011: 451-452.
Gelfand B.R., Saltanov A.I. Intensive care. National leadership . Volume 2. Moscow. GEOTAR-Media. 2011: 451-452 [in Russian].
 8. Быков М.В., Неретин А.А., Быков Д.Ф. Анбушинов В.Д., Тиуков И.В. Опыт применения кишечного лаважа у детей в отделении инфекционной реанимации и интенсивной терапии. Тезисы материалов 13 выездной сессии МНОАР. Голицыно. 2012: 10
Bykov M.V., Neretin, A. A., Bykov D.F. Abushinov V.D., Tyukov I.V. Experience of application of intestinal lavage in children infectious Department of resuscitation and intensive therapy. Theses materials 13 of a session of MNEAR. Golitsyno. 2012: 10 [in Russian].
 9. Быков М.В., Неретин А.А., Быков Д.Ф. Тиуков И.В., Лазарев В.В. Опыт применения кишечного лаважа при острой печёночной недостаточности у детей. Тезисы 12 НПК Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии. Москва. 2014: 26.
Bykov M.V., Neretin, A.A., Bykov D.F. Tiunov I.V., Lazarev V.V. Experience of the use of intestinal lavage in acute liver failure in children. Abstracts 12 NPK patient's Safety in anesthesiology and resuscitation. Moscow. 2014: 26 [in Russian].
 10. Быков М.В. и соавт. Положительный эффект метода кишечного лаважа в комплексной терапии реперфузионного отёка лёгких. Детская больница. 2014; 4(58): 57-59
 11. Маткевич В.А. Дисс. доктора мед. наук. Энтеральная детоксикация организма при острых пероральных отравлениях. С.-Петербург. 2013: 290 с.
Matkevich V.A. Diss. Dr. med. sciences. Enteral detoxication of the organism in case of acute oral poisoning. St. Petersburg. 2013: 290 p. [in Russian].
 12. Мусселиус С.Г. Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. М. БИНОМ. 2008: 199 с.
Musselius S.G. Syndrome of endogenous intoxication in case of emergency. M. BINOM. 2008: 199 p. [in Russian].
 13. Морозов И.А., Лысков Ю.А., Питран В.В., Хвыля С.И. Всасывание и секреция в тонкой кишке. М.: Медицина. 1988: 220 с.
Morozov I.A., Lysikov Yu.A., Petren V.V., Khvylya S.I. Absorption and secretion in the small intestine. M.: Medicine. 1988: 220 p. [in Russian].
 14. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М: Фонд социальной педиатрии. 2006: 416 с.
Khavkin A.I. Microflora of the digestive tract. M: Foundation for social Pediatrics. 2006: 416 p. [in Russian].
 15. Roumen R.M.H., Hendriks T., Wevers R.A., Goris R.J.A. (1993) Intestinal permeability after severe trauma and shock is increased, without relation to septic complications. Arch. Surg. 128: 453-457.

Ⓐ

Статья получена/Article received 14.04.2016 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
15.02.2017 г.



VII МЕЖДУНАРОДНАЯ (XII ВСЕРОССИЙСКАЯ) ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ — ГАЗОВСКИЕ ЧТЕНИЯ: «СПЕШИТЕ ДЕЛАТЬ ДОБРО...»

Дата проведения: 02 декабря 2017 года

Место проведения: Москва, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, 1

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в VII Международной (XII Всероссийской) практической медицинской конференции студентов и молодых ученых — Газовские чтения: «СПЕШИТЕ ДЕЛАТЬ ДОБРО...».

Эта конференция — уникальная возможность для молодых врачей представить широкой публике клинический случай из собственной практики.

Клинический случай может быть представлен как в виде доклада, так и в виде постера в одной из следующих секций:

«ТЕРАПИЯ»; «ХИРУРГИЯ»; «ПЕДИАТРИЯ»; «ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ»

ОТКРЫТ ПРИЕМ ТЕЗИСОВ НА 2017 ГОД!

Возможен прием тезисов только для публикации, без участия в конференции.

Помните:

- Тезисы на конференцию принимаются только в электронном виде через онлайн-форму на сайте <http://www.amms.info/blank-4>.
- Если для участия в конференции Вам необходимо Официальное приглашение, мы будем рады Вам помочь! Вышлите нам письмо с указанием ваших контактных данных, кому должно быть адресовано письмо (адресант), его регалии, полное название организации, в которой работает адресант, на чье имя послать письмо (если отличается от имени адресанта или вашего имени).

Не упустите возможность стать активным участником конференции!

Организационный комитет конференции

Н.А. Былова*

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, лучевой диагностики и общей физиотерапии
педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕРАПИИ

ОТВЕТЫ на задачу 13,
опубликованную в Томе 7, номере 1(33)–2017 г. (стр. 78)

1. Предположительный диагноз
Острый перикардит

2. Каковы критерии постановки диагноза

Перикардит	Определение и диагностические критерии
Острый	Воспалительный перикардиальный синдром диагностируется, если есть хотя бы 2 из 4 критериев: (1) перикардитическая боль в груди (2) перикардиальные шумы (3) новый распространённый подъём ST или депрессия PR на ЭКГ (4) перикардиальный выпот (новый или ухудшившийся) Дополнительные подтверждающие данные: — повышение маркеров воспаления (т.е., С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, лейкоциты крови); — данные за воспаление перикарда методами визуализации (КТ, МРС).

3. Каковы критерии оценки прогноза

Предикторы плохого
прогноза:

Большие

- Лихорадка >38° С
- Подострое начало
- Выраженный выпот в перикард
- Тампонада сердца
- Недостаточный ответ на аспирин или НПВС после хотя бы 1 недели терапии

Малые

- Миоперикардит
- Иммуносупрессия
- Травма
- Пероральные антикоагулянты

4. Каковы рекомендации по лечению

Рекомендации по лечению острого перикардита

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Аспирин и НПВС рекомендуются как терапия первой линии для острого перикардита, с гастропротекцией	I	A	55
Колхицин рекомендуется как терапия первой линии для острого перикардита как добавление к аспирину/НПВС	I	A	10, 11, 58, 59
Следует использовать СРБ для определения длительности лечения и оценки ответа на терапию	Ila	C	
Низкие дозы кортикостероидов ^d следует рассматривать при остром перикардите в случае противопоказаний/неуспеха аспирина/НПВС и колхицина, и когда исключена инфекционная причина или если есть специфическое показание вроде аутоиммунного заболевания	Ila	C	
Следует рассмотреть ограничение физической активности для не-спортсменов с острым перикардитом до разрешения симптомов и нормализации СРБ, ЭКГ и эхокардиограммы	Ila	C	
Спортсменам длительность ограничения тренировок следует устанавливать до исчезновения симптомов и нормализации СРБ, ЭКГ и эхокардиограммы — как минимум 3 мес. рекомендуется	Ila	C	
Кортикостероиды не рекомендуются как терапия первой линии для острого перикардита	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — добавление к колхицину.

Сокращения: НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, СРБ — С-реактивный белок, ЭКГ — электрокардиограмма.

Список литературы:

Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivas G., Bogaert J., Brucato A., Gueret P., Klingel K., Lionis C., Maisch B., Mayosi B., Pavie A., Ristić A., Tenas M., Seferovic P., Swedberg K., Tomkowski W., Таратухин Е.О., Арутюнов Г.П. РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИКАРДА 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(5):117-162. DOI:10.15829/1560-4071-2016-5-117-162

*Контакты. E-mail: mededitor@medarhive.ru. Телефон: (495) 777-41-17

Правила оформления статей для авторов журнала «Архивъ внутренней медицины»

Уважаемые авторы! Настоящие правила основаны на «Единых требованиях к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций» Международного комитета редакторов медицинских журналов (www.ictmje.org); Рекомендациям COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>. Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT — <http://www.consort-statement.org>. Все публикации в журнале являются бесплатными.

«Архивъ внутренней медицины» принимает следующие рукописи:

- 1) Клинические рекомендации
- 2) Оригинальные статьи
- 3) Лекции
- 4) Обзоры литературы
- 5) Клинические случаи

Рекомендации по оформлению рукописи:

1. Каждая статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором была выполнена работа.
2. Статья должна быть напечатана на русском языке, шрифтом Times New Roman, кегль 12, через 1,5 интервала с шириной полей 2,5 см. В редакцию можно присылать статьи и в печатном и в электронном виде — по желанию авторов. Статьи, присланные в редакцию путем загрузки через официальный сайт журнала, рассматриваются в первую очередь.
3. Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилию автора(-ов); 2) название статьи; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнена работа, город, страну. Статья должна быть подписана всеми авторами.
Информация об авторах представляется на отдельном листе и содержит следующую информацию: 1) фамилию, имя и отчество полностью; 2) должность, ученую степень, ученое звание; 3) полный почтовый служебный адрес (с шестизначным почтовым индексом) и e-mail; 4) номер служебного телефона и факса. Также следует отметить автора(-ов), ответственного за переписку с редакцией.
5. Название статьи должно быть сформулировано по возможности информативно и емко, но кратко и без сокращений.
6. В выходных данных указываются на русском и английском языке: а) название работы; б) инициалы и фамилия автора(-ов); в) название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнена работа; г) город; д) страна.
7. Необходимо придерживаться следующего плана написания статьи с выделением каждого пункта в раздел (за исключением обзоров, лекций, кратких сообщений): а) краткое введение с указанием целей и задач данного исследования; б) раздел «Материалы и методы» должен содержать сведения о методах исследования, достаточные для их воспроизведения. Необходимо указывать квалификацию и происхождение наиболее важных реактивов и приборов. Названия компаний и фирм-производителей следует давать в оригинальной транскрипции. Необходимо указывать информацию о статистических методах, использованных авторами для анализа. Журнал принима-

ет описание клинических исследований, которые проводились в соответствии с принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 (если эти исследования проводились полностью или частично на территории РФ) и/или принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материалы и методы» и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования;

в) раздел «Результаты и обсуждение» должен быть написан кратко и логично;

г) выводы, резюмирующие результаты исследования;

д) список литературы в алфавитном порядке — на русском и английском языке;

е) резюме на русском и английском языках. Оформляется в соответствии с типом предоставляемой рукописи: в структурированном резюме 4 раздела (Цель, Материалы и методы, Результаты, Заключение), в неструктурированном резюме приводится описание работы. Объем резюме должен быть не менее 200 слов;

ж) ключевые слова на русском и английском языках.

Нумерация страниц начинается с титульного листа.

8. Сокращения должны быть общепринятыми и понятными читателю. Нежелательны сокращения, совпадающие по написанию с другими, имеющими иное значение. Список сокращений и их расшифровки оформляется в соответствии с общепринятыми в научной литературе нормами. Сокращаются часто используемые в рукописи термины (например, АТ, ХСН, ФК) и названия клинических исследований (SOLVD, TIMI, HOPE). В тексте допускаются сокращения единиц измерения, входящих в систему единиц СИ (кг, г, м, см, мм, л, мл, В, Вт, МА, Ки и т.п.).

9. Таблицы помещаются в тексте или в конце статьи. Каждая таблица должна иметь название на русском и английском языке и соответствующую ссылку на нее в тексте. В графах таблиц не должно быть пустот или не поясненных прочерков. Таблицы должны быть компактными, их шапка должна соответствовать содержанию граф, текст шапки также должен дублироваться на английском языке. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка и объяснение в тексте с указанием принадлежности информации к конкретной таблице. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (*, ** и т.п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

10. Все математические формулы должны быть тщательно выверены.

11. Рисунки (графики, диаграммы), представленные в электронном виде, должны быть в файлах с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT. При этом может использоваться любая программа, поддерживающая эти форматы. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков (не более 5) с подрисуночными подписями на русском и английском языке, необходимыми для понимания текста. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии и фотографии рентгенограмм должны быть размером 6х9 см. Рисунки должны быть четкими. Количество обозначений на рисунке должно быть сведено к минимуму, все объяснения следует давать в подрисуночной подписи. Рисунки нумеруются отдельно от таблиц.
12. Список литературы прилагается к статье на отдельном листе. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы. В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в алфавитном порядке: фамилия и инициалы автора(-ов) (сначала отечественные, затем зарубежные авторы, в транскрипции оригинала), далее:
 - для статей в журналах: название статьи, название журнала, год, том, выпуск, страница;
 - для книг и сборников: название (по титульному листу), место и год издания, количество страниц;
 - для диссертаций (авторефератов): название диссертации (автореферата) дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук, город, год. В оригинальных статьях цитируется не более 30, в передовых статьях и обзорах литературы — не более 60 источников. В монографиях указываются фамилия и инициалы авторов, полное название книги, место, год издания; в журналах, сборниках, научных трудах — фамилия автора и его инициалы, полное название статьи, на которую дается ссылка, год, том, номера страниц «от» и «до»; в сборниках дополнительно к перечисленному — место издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы и учебники.

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерированном варианте.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы). Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.
13. Статья должна быть тщательно выверена и отредактирована автором(-ами).
14. Направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие журналы, не допускается. При появлении подозрения о наличии недобросовестной практики в научной публикации, в своих дальнейших действиях редакция руководствуется принципами, выработанными COPE. Все статьи, присланные в редакцию, будут проверены на антиплагиат. Не допускается превышения количества заимствований более чем на 15%.
15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Корректуры автору (-ам) не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Редакция имеет право направить статью экспертам в области, обсуждаемой в статье темы, для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Статьи, отправленные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее чем через 2 (две) недели после получения. Если статья возвращена в более поздний срок, редакция оставляет за собой право изменять дату поступления статьи в печать, по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
16. Автор (-ы), направляя статью в редакцию, поручает (-ют) редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати и электронном издании. Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и решать это делать третьим лицам.
17. Автор (-ы), направляя статью в редакцию, соглашается (-ются) с тем, что к редакции и издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование статьи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в т.ч. на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение и тиражирование; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей автора (-ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права автор (-ы) передает (-ют) редакции и издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации. Права на рукопись считаются переданными автором (-ами) редакции и издательству с момента принятия в печать.
18. За автором (-ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в научных и преподавательских целях.
19. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.
20. Статьи, оформленные с нарушением вышеизложенных правил, публиковаться не будут.
21. Статьи следует направлять почтой по адресу: 115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145, ООО «Синапс», редакция журнала «Архивъ внутренней медицины» (распечатка + электронный носитель), по электронной почте: o_chernova@medarhive.ru или через сайт www.medarhive.ru.

Более подробно правила для авторов изложены на сайте www.medarhive.ru. Телефон редакции: +7 (495) 777-41-17.