

# КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 1, 2019 г.

Главный редактор: **Вербовой Д.Н.**, Москва

Заместитель главного редактора:  
**Бояринцев В.В.**, профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: **Зубарев А.В.**,  
профессор, д.м.н., Москва

# KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice

No. 1, 2019

Chief Editor: **Verbovoy D.N.** (Moscow)

Deputy Editor: **Boiarincev V.V.** (Moscow)

Executive Editor: **Zubarev A.V.** (Moscow)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Абельцев В.П.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Аверков О.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Адамян Л.В.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Алехин М.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Алферов С.М.**, д.м.н. (Москва)  
**Баринов В.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Бенберин В.В.**, профессор, д.м.н. (Казахстан)  
**Блохин Б.М.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Брагин Е.А.**, профессор, д.м.н. (Ставрополь)  
**Брехов Е.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Волель Б. А.**, д.м.н. (Москва)  
**Гажонова В.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Гильфанов С.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Городниченко А.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Григорьев А.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Давыдов М.И.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Даренков С.П.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Девяткин А.В.**, д.м.н. (Москва)  
**Жестовская С.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Зарубина Е.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Затейщиков Д.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Зубарев А.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Иллариошкин С.Н.**, член-корреспондент РАН,  
профессор, д.м.н. (Москва)  
**Камалов А.А.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Караулов А.В.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Козлов В.С.**, профессор, д.м.н. (Москва)

**Козлова М.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Корчажкина Н.Б.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Круглова Л.С.**, д.м.н. (Москва)  
**Кутепов Д.Е.**, д.м.н. (Москва)  
**Львов А.Н.**, д.м.н. (Москва)  
**Минушкин О.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Минушкина Л.О.**, д.м.н. (Москва)  
**Мороз В.В.**, член-корреспондент РАН,  
профессор, д.м.н. (Москва)  
**Назаренко А.Г.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Онищенко Г.Г.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Пасечник И.Н.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Походенько-Чудакова И.О.**, профессор, д.м.н. (Минск)  
**Садовская Ю.Е.**, д.м.н. (Москва)  
**Самушия М.А.**, д.м.н. (Москва)  
**Свиштушкин В.М.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Сидоренко Б.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Смулевич А.Б.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Стенина М.Б.**, д.м.н. (Москва)  
**Фриго Н.В.**, д.м.н. (Москва)  
**Хан М.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Червинская А.В.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Чорбинская С.А.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Чучалин А.Г.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Шмырев В.И.**, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Ющук Н.Д.**, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
**Якушенкова А.П.**, д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник  
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал  
Издается с 1993 г.  
Выходит 4 раза в год

Журнал включен в перечень периодических научных  
изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации  
материалов диссертационных работ  
ISSN 1818-460X

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ  
19.03.1998, перерегистрирован 18.11.2005. ПИ № ФС 77-22382

Учредитель и издатель:

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская  
академия» Управления делами Президента Российской  
Федерации  
Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр.1А  
Тел.: +7 499 140 20 78

Редакция:

E-mail: km@cgma.su

Web: www.kremlin-medicine.ru

Зав. редакцией А.П. Якушенкова

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300  
Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать  
с точкой зрения авторов публикуемых материалов  
Ответственность за содержание рекламы несут  
рекламодатели

Kremljovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik  
(Kremlin Medicine Journal) is peer-reviewed medical journal  
The journal has been published since the 1993.

ISSN 1818-460X  
Published 4 time per year

Publisher is not responsible for the information contained  
in the Advertising

The opinion expressed in the Kremlin Medicine Journal are those  
of the authors and do not necessary reflect those of the Editorial  
Board.

Publishing House:  
Central State Medical Academy of Department of Presidential  
Affairs

Contacts information: E-mail: km@cgma.su  
Web : www.kremlin-medicine.ru  
Managing Editor: A.Yakushenkova  
Adress: Marshala Timoshenko str., 19 -1 A. Moscow, 121359, Russia

# CONTENTS

## No 1, 2019

*Brekhov E.I., Kalinnikov V.V., Sychev A.V.*

- 5** The opinion on the cystic pathology of the biliary tract, based on their own clinical experience

*Brekhov E.I., Axenov I.V., Kalinnikov V.V., Repin I.G.*

- 15** Laparoscopic interventions in unusual situations

*Brekhov E.I., Axenov I.V., Onopriev A.V., Kalinnikov V.V., Repin I.G.*

- 19** Bile leakage after laparoscopic cholecystectomy

*Guseva L.V., Brekhov E.I., Burdina E.G., Vasilchenko S.A., Minushkin O.N.*

- 24** Pathology of the digestive system in patients after cholecystectomy (surgical aspects)

*Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Evsikov A.E., Chebotareva A.M.*

- 32** The practical application of modern guidelines for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis

*Topchy T.B., Minushkin O.N., Skibina Y.S., Loginov V.A., Zverkov I.V.*

- 37** Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in diseases of the upper gastrointestinal tract: prevalence, clinical manifestations

*Oinotkinova O.Sh., Maslennikova O.M.*

- 45** The role of atherosclerosis of unpaired visceral branches of the abdominal aorta in the development of the ischemic disease of the digestive organs in elderly patients

*Ragimova A.A., Samushiya M.A.*

- 58** Genetic base of Parkinson's disease neuropsychiatric symptoms. Literature review

# СОДЕРЖАНИЕ

## № 1, 2019

*Брехов Е.И., Калинин В.В., Сычев А.В.*

- 5** Кисты желчных протоков: взгляд на проблему и собственный клинический опыт

*Брехов Е.И., Аксенов И.В., Калинин В.В., Репин И.Г.*

- 15** Лапароскопические вмешательства в нестандартных ситуациях

*Брехов Е.И., Аксенов И.В., Оноприев А.В., Калинин В.В., Репин И.Г.*

- 19** Желчеистечение после лапароскопической холецистэктомии

*Гусева Л.В., Брехов Е.И., Бурдина Е.Г., Васильченко С.А., Минушкин О.Н.*

- 24** Патология органов пищеварения у больных после холецистэктомии (хирургические аспекты)

*Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Евсиков А.Е., Чеботарева А.М.*

- 32** Практическое применение современных рекомендаций по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

*Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Логинов В.А., Зверков И.В.*

- 37** Синдром избыточного бактериального роста при заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: распространенность, клиника

*Ойноткинова О.Ш., Масленикова О.М.*

- 45** Роль атеросклероза непарных висцеральных ветвей брюшной аорты в развитии ишемической болезни органов пищеварения у лиц пожилого и старческого возраста

*Рагимова А.А., Самушия М.А.*

- 58** Генетические аспекты нейропсихиатрической симптоматики при болезни Паркинсона. Обзор литературы

Минушкина Л.О., Бражник В.А., Селезнева Н.Д.,  
Чумакова О.С., Евдокимова М.А., Гулиев Р.Р.,  
Спешиллов Г.И., Затеищников Д.А.

**69** Ассоциация полиморфизма гена фактора некроза опухоли с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и ИБС

Зюзина Ж.В.

**75** Роль сахарного диабета в развитии коронарного атеросклероза у лиц трудоспособного возраста: клинико-генетические аспекты. Обзор литературы

Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Казанцева В.Д., Зенин С.А.

**87** Патогенетические особенности развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ожирением

Белокрылов И.В., Соколов В.П.

**92** Лекция. Проблема комплаенса в психиатрии

Гусакова Е.В., Пасечник И.Н.

**99** Лекция. Междисциплинарный подход к лечению хирургического больного: роль врача реабилитолога

Бояринцев В.В., Закарян Н.В., Шелеско А.А., Панков А.С.,  
Давтян А.Г., Молохоев Е.Б.

**105** Лекция. Современные возможности экстренной и неотложной рентгеноэндоваскулярной помощи при сосудистых посттравматических повреждениях

Пасечник И.Н., Ломакин Н.В., Реутов А.А.

**116** Клинический случай. Новые оральные антикоагулянты: эффективность и безопасность, где баланс?

Круглова Л.С., Грязева Н.В., Гешева Э.М.

**122** Актуальные вопросы терапии больных акне

Хисматуллина З.Р., Юламанов А.С.

**129** Препарат секукинумаб в терапии среднетяжелого резистентного псориаза: опыт применения

Minushkina L.O., Brazhnik V.A., Selezneva N.D.,  
Chumakova O.S., Evdokimova M.A., Guliev R.R.,  
Speshilov G.I., Zateyshchikov D.A.

**69** Left ventricular hypertrophy of arterial hypertension in patients with CHD is associated with polymorphism of the tumor necrosis factor gene

Zyuzina Zh.V.

**75** The role of type 2 diabetes mellitus in the development of coronary atherosclerosis in people of working age: a clinical genetic study. Literature review

Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Kazantseva V.D., Zenin S.A.

**87** Pathogenetic features of atrial fibrillation in patients with hypertension, diabetes and obesity

Belokrylov I.V., Sokolo V.P.

**92** Lecture. The problem of compliance in psychiatry

Gusakova E.V., Pasechnik I.N.

**99** Lecture. A multidisciplinary approach to the treatment of the surgical patient: the role of the physician rehabilitation

Boiarincev V.V., Zakarian N.V., Shelesko A.A.,  
Pankov A.S., Davtian A.G., Molohoev E.B.

**105** Lecture. Current opportunities of emergency and urgent interventional care in vascular posttraumatic damage

Pasechnik I.N., Lomakin N.V., Reuto A.A.

**116** New oral anticoagulants: efficacy and safety, where is the balance?

Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Gescheva E.M.

**122** Current issues of acne treatment

Khismatullina Z.R., Yulamanov A.S.

**129** Secukinumab for moderate resistant psoriasis treatment: clinical experience

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати  
и информации Российской Федерации  
под названием «Кремлевская медицина. Клинический  
вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,  
перерегистрирован 18.11.2005 г.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)  
Министерства образования и науки РФ журнал  
«Кремлевская медицина. Клинический вестник»  
включен в Перечень ведущих рецензируемых научных  
журналов и изданий, выпускаемых в  
Российской Федерации,  
в которых рекомендована публикация  
основных результатов диссертационных исследований  
на соискание ученых степеней доктора  
и кандидата наук.

Сдано в набор 07.03.2019 г.

Подписано в печать 00.00.2019 г.

Формат 62x94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.

Авт. листов 10,1. Усл.-печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 000

Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.

Полиграфическое исполнение журнала —

ООО «Печатный салон ШАНС»

ISSN 1818-460X



9 771818 460775 >

## Кисты желчных протоков: взгляд на проблему и собственный клинический опыт

Е.И. Брехов, В.В. Калинин, А.В. Сычев

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## The opinion on the cystic pathology of the biliary tract, based on their own clinical experience

E.I. Brekhov, V.V. Kalinnikov, A.V. Sychev

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs. Moscow, Russia

### Аннотация

Обобщен опыт изучения проблемы диагностики и хирургического лечения кист желчных протоков многих исследователей, а также представлены результаты 24 собственных наблюдений. Клиническая картина у пациентов с вышеуказанными поражениями скудна и неспецифична. Поэтому при подозрении на кисты желчных протоков требуется тщательное обследование гепатопанкреатобилиарной зоны для определения характера и типа заболевания, топографо-анатомических параметров и возможных осложнений. Однако окончательный диагноз устанавливается только после гистологического исследования. Радикальным методом лечения является хирургическая операция. Характер и объем вмешательства зависят от типа кист. Полное удаление кистозных образований с адекватным дренированием для декомпрессии желчных путей является «золотым стандартом» у данной категории больных. В последующем все перенесшие операцию нуждаются в периодических осмотрах с целью выявления возможной малигнизации.

**Ключевые слова:** кисты желчных протоков, кистозная патология, кисты холедоха, панкреатохолангиография, малигнизация кист.

### Abstract

The experience of studying the diagnosis and the surgical treatment of bile duct cysts by the domestic and foreign researchers is generalized. The authors point out that the clinical picture of this pathology is usually scanty and nonspecific. The main initial diagnostic method is ultrasonic echolocation. In most cases CT, NMR, ERCPG, etc are also necessary. However, the final diagnosis is established after histological examination. A radical method of the treatment is the surgical operation. The nature and extent of the intervention depends on the type of the cysts. Complete removal of the cystic formations with an adequate drainage for decompression of the biliary tract is the standard radical surgical treatment of this category of the patients. All these patients need subsequent periodic examinations to identify possible malignancy.

**Key words:** bile duct cysts, cystic pathology, biliary tract, choledochal cysts, endoscopic retrograde cholangiograms, malignancies in the cysts.

*Ссылка для цитирования: Брехов Е.И., Калинин В.В., Сычев А.В. Кисты желчных протоков: взгляд на проблему и собственный опыт. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 5-14.*

Кистозные дилатации желчного дерева, вовлекающие в процесс как внепеченочные, так и внутрипеченочные желчные пути или и те и другие, являются довольно редкой аномалией. Хотя данная патология впервые была зафиксирована А. Vater и С. S. Ezler в 1723 г., первое полное клиническое описание этого порока А.Н. Douglas опубликовал только в 1852 г. [1, 5]. А первую резекцию кисты общего желчного протока выполнил G.L. McWhorter в 1924 г. [1].

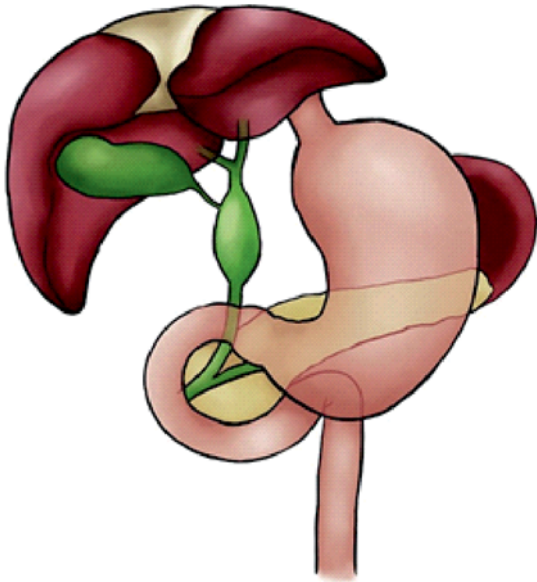
В 1959 г. F. Alonso-Lej и соавт. издали подробный обзор 94 случаев кист общего желчного протока и добавили 2 собственных наблюдения [4]. Они классифицировали упомянутые кисты

на 3 типа. В 1977 г. T. Todani и соавт. разделили кисты желчных протоков на 5 типов, добавив 2 новых: типы 4-й и 5-й [55]. Были также описаны подтипы, выявленные при холангиографии [63]. Сейчас классификация выглядит следующим образом:

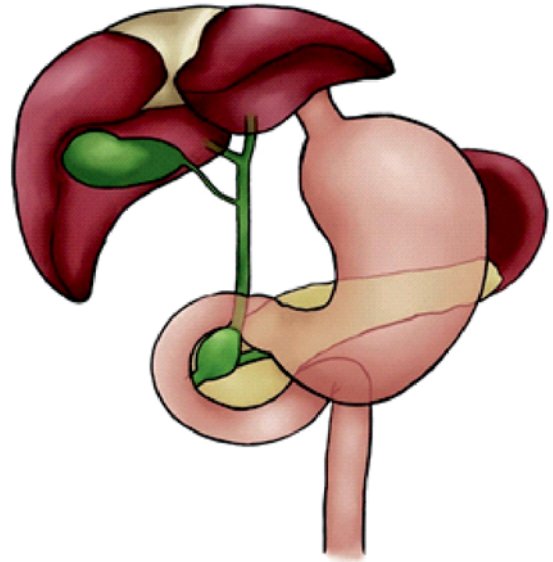
Тип 1 (рис. 1) - кистозная мешкообразная или веретенообразная дилатация общего желчного протока (самый частый тип, 90-95 % случаев):

Тип 1А - мешкообразная по конфигурации и вовлекает весь общий желчный проток или большую его часть.

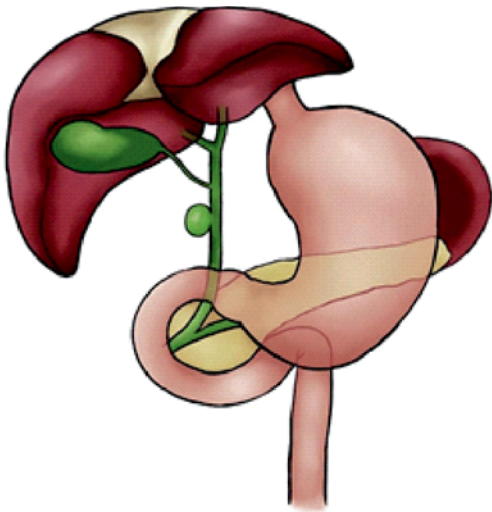
Тип 1В - мешкообразная и вовлекает ограниченный сегмент желчного протока.



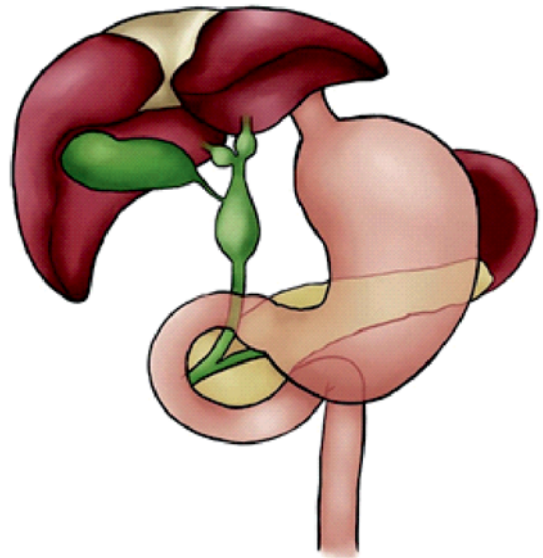
**Рис. 1. Киста желчного протока 1-го типа.**



**Рис. 3. Киста желчного протока 3-го типа.**



**Рис. 2. Киста желчного протока 2-го типа.**



**Рис. 4. Киста желчного протока 4-го типа.**

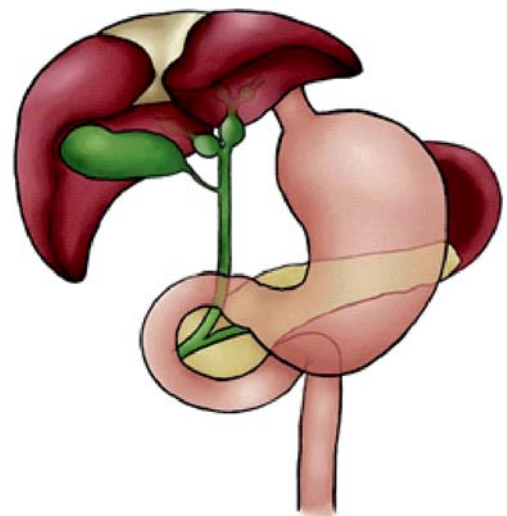
Тип 1С - более веретенообразная по конфигурации и вовлекает большую часть или весь гепатикохоледох.

Тип 2 (рис. 2) - дивертикул общего желчного протока.

Тип 3 (рис. 3) - холедохоцеле, кистозная дилатация дистальной части общего желчного протока.

Тип 4 (рис. 4) - кистозная мешкообразная или веретенообразная дилатация общего желчного протока, связанная с кистозной веретенообразной или мешкообразной дилатацией внутрипеченочных желчных протоков.

Тип 5 (рис. 5) - кистозная веретенообразная или мешкообразная дилатация внутрипеченочных желчных протоков, связанная с нормальным общим желчным протоком; может быть связана с печеночным фиброзом (ассоциация упоминается как болезнь Caroli) [63].



**Рис. 5. Киста желчного протока 5-го типа.**

### Частота

Распространенность совокупности кист желчных протоков составляет приблизительно от 1 случая на 13 000 человек до 1 случая на 2 000 000 человек. В Азии кисты желчных путей встречаются намного чаще, чем в Западных странах [10]. Приблизительно 33-50 % сообщений об этом поступают из Японии, где частота упомянутых кист в некотором ряду приближается к 1 случаю на 1000 населения [37, 38]. В обширном обзоре, изданном в 1980, М. Yamaguchi рассмотрел 1433 случая, из них 1204 (больше чем две трети) наблюдений из Японии [67].

Во всех вышеперечисленных случаях самым частым является тип 1. Среди пациентов с типами 1 и 4 соотношение между женщинами и мужчинами приблизительно 4:1, а кисты 2, 3 и 5-го типа, встречаются с одинаковой частотой у обоих полов.

Кисты желчных протоков могут встречаться у людей любого возраста. Две трети из них выявляются у детей до 10 лет [2, 11, 24, 27, 43, 51, 64]. Приблизительно 20 % кист диагностированы у пациентов старшего возраста [30, 42, 49, 53]. В редких случаях кисты общего желчного протока были обнаружены при пренатальной ультразвукографии при беременности 15 нед, вскоре после рождения детям было выполнено хирургическое лечение [18].

### Патогенез

Точная причина образования различных кист желчных протоков остается неясной. Многие авторы полагают, что они врожденные, потому что большинство кист диагностировано у младенцев и детей [30, 43, 54, 66, 68]. Однако в связи с тем, что приблизительно 20% кист гепатикохоледоха диагностированы у взрослых, включая пожилых пациентов, несколько теорий были постулированы следующим образом:

1. Слабость стенки желчного протока [6, 7, 12].
2. Обструкция дистального отдела холедоха [52].
3. Комбинация обструкции протока и слабости его стенки [25].
4. Рефлюкс панкреатических ферментов в общий желчный проток, вторичная аномалия панкреобилиарного соединения [5, 26, 35, 36, 42, 58].

В 1977 г. L. Spitz поддержал концепцию дистальной обструкции общего желчного протока как причину образования кист холедоха, продемонстрировав дилатацию желчного протока у ягнят, полученную посредством перевязки протока

вблизи впадения в двенадцатиперстную кишку [52]. Тот же самый эксперимент был произведен для моделирования дилатации желчного протока у зрелых овец.

В 1974 г. Т. Kato и соавт. были первыми исследователями, которые создали кисту общего желчного протока у экспериментальных животных путем транспапиллярного кюретажа желчного протока с последующим, через 3-4 дня, лигированием ампулы фатерова сосочка [25].

В 1969 г. D.P. Babbitt с коллегами, проанализировав холангиограммы пациентов с кистами общего желчного протока, обнаружил у большинства из них аномалию панкреобилиарного соединения, при которой панкреатический проток впадал в холедох более проксимально. Он выдвинул гипотезу, что такая аномалия вызывает рефлюкс панкреатического секрета в холедох, так как давление в панкреатическом протоке более высокое, чем давление в желчном протоке. Был сделан вывод, что классическая триада — лихорадка, боли в животе и желтуха — возникала фактически из-за повторяющихся приступов холангита. В результате воспаления происходило повреждение стенки холедоха с последующим ее заживлением и утолщением, которое приводило к обструкции в дистальной части желчного протока [5].

В 1984 г. Т. Todani и соавт. провели анализ эндоскопических ретроградных холангиограмм (холангиопанкреатограмм) и подтвердили эту аномалию общего канала [58]. Кистозные поражения были найдены у большинства пациентов. Имеются сообщения других авторов о таких же результатах исследований [22, 26, 35, 39, 42]. Рефлюкс панкреатических ферментов в общий желчный проток может произойти довольно рано, даже в эмбриональной жизни, и привести к повреждению стенки протока. Дистальная часть холедоха является самой уязвимой, и при повторных повреждениях может произойти её стенозирование.

Об экспериментальной поддержке этой концепции сообщали Т. Kato и соавт. в 1974 г. Они создавали анастомоз между главным панкреатическим протоком и желчным пузырем у собак. В течение 9 дней после наложения анастомоза у всех исследуемых животных имелись различные степени дилатации общего желчного протока и отчетливые изменения его стенки. Они пришли к выводу, что именно протеолитические ферменты были ответственны за это повреждение [25].

Т. Miуano и соавт. создали экспериментальную модель аномального холедохопанкреатического соединения, создавая холедохопан-

креатический анастомоз конец в бок у щенков. Они успешно воспроизвели дилатацию холедоха у всех подопытных животных без исключения [35,36].

Все эти теории применимы к 1, 3 и 4-му типам, но они не могут использоваться, чтобы объяснить 2-й и 5-й типы кист общего желчного протока, при которых общий желчный проток является нормальным. Возможно, генетические факторы играют основную роль [12, 38, 66]. Таким образом, в настоящее время существуют две наиболее обоснованные теории - рефлюкс панкреатических ферментов в общий желчный проток при аномальном панкреобилиарном соединении и обструкция дистальной части холедоха [70].

### Патологоанатомические особенности

Размер кисты общего желчного протока 1-го типа 1 является очень вариабельным [12, 22, 24, 27, 30, 46, 49]. Объем кисты может достигать до нескольких сотен миллилитров желчи, богатой панкреатическими ферментами. Толщина стенки кисты является также вариабельной.

Внутрипеченочные кисты могут быть веретенообразными или мешкообразными и связаны с общим желчным протоком. Взвесь и камни иногда присутствуют в пределах кисты [12, 38]. Желчный проток дистальнее по отношению к кисте обычно стенозирован. В печени может иметься различная степень фиброза или цирроза с портальной гипертензией. При гистологическом исследовании стенки кисты общего желчного протока выявлена плотная волокнистая соединительная ткань с воспалением и образованием изъязвлений слизистой оболочки и подслизистых слоев.

Воспаление значительно меньше развито у молодых больных по сравнению с пациентами старшего возраста [38, 39, 47, 62].

Кисту выстилает тонкий фрагментированный покров, а не нормальная выстилка желчных путей.

Воспалительный процесс при внутрипеченочном расположении кисты более выражен, чем при внепеченочном расположении.

### Гистологические исследования

Признаки хронического воспаления наблюдаются в стенке кисты. Последняя является тонкой, волокнистой и часто лишенной истинной эпителиальной поверхности, хотя может быть выстлана низким столбчатым эпителием. Отмечено, что у младенцев может развиться полная обструкция дистальной части общего желчного протока, в результате острого или хронического

воспаления. В печени могут присутствовать протоковый фиброз и портальный отек. Изменения, соответствующие циррозу, могут иметь место у взрослых с продолжительной болезнью. Наиболее неприятной гистологической находкой является холангиокарцинома.

### Кисты общего желчного протока и малигнизация

Возможность возникновения рака в стенке кисты общего желчного протока или в оставшемся желчном дереве после полной резекции кисты является признанным фактом. Злокачественное развитие, как полагают, является результатом длительного застоя желчи и хронического воспаления с метаплазией. Типичное злокачественное развитие — аденосквамозный рак или мелкоклеточный рак.

Малигнизации при кистах общего желчного протока могут подвергнуться дистальный отдел холедоха, больше чем в половине случаев стенка кисты (даже после успешного внутреннего дренирования) или внутрипеченочные желчные протоки. Полная резекция кисты не предотвращает риск злокачественного перерождения в остающихся желчных протоках. Опасность возникновения рака увеличивается с возрастом пациента [18, 20, 43, 55, 57, 60, 65]. Так, частота обнаружения малигнизации в резецированной кисте равняется 0,7% у больных, оперированных до 10-летнего возраста, 6,8 % у больных, оперированных в 11-20 лет, и 14,3 % у больных, оперированных в возрасте старше 20 лет. Малигнизация может возникнуть спустя многие годы после удаления кисты и развиться в областях желчного дерева, отдаленных от кисты, например, в желчном пузыре.

Любой тип кисты может быть подвержен злокачественной трансформации, но самая большая распространенность онкологического процесса наблюдается при типах 1, 4, 5. Увеличенный риск малигнизации желчного дерева, даже после радикальных операций, требует наблюдения за такими больными.

### Летальность/осложненное течение

Варианты осложненного течения, связанные с кистами желчных протоков, зависят от возраста пациентов. У младенцев и детей могут развиваться панкреатит, холангит и признаки гепатоцеллюлярного повреждения. У взрослых с субклиническим воспалением протоков и застоем желчи, возможно, имевшимися в течение многих лет, может проявиться одно или несколько тяжелых осложнений, таких как панкреатит, холедо-



холитиаз, холангит, внутривеночные абсцессы, портальная гипертензия, цирроз. Холангиокарцинома - наиболее опасное осложнение кист холедоха. Летальность соответственно варьирует в зависимости от того или иного осложнения.

### Пренатальная диагностика

В связи с применением пренатальной ультразографии об увеличивающемся количестве кист общего желчного протока у плода сообщили Y. Hammada, 1998; P.A. Lipsett, 1994; M.B. Marchildon, 1988; T.C. Mackenzie, 2001; R.C. Shamberger, 1995 [16, 18, 30, 32, 34, 50]. Неполная обструкция большой кистой - одно из типичных клинических проявлений у новорожденных и младенцев [29]. Самая ранняя киста общего желчного протока, о которой сообщают, была обнаружена у плода при беременности 15 нед, которая может соответствовать времени формирования панкреатических ферментов.

Пренатальное обнаружение кистозной структуры во внепеченочных отделах желчных протоков предполагает диагноз кисты холедоха, после чего диагноз должен быть верифицирован путем последовательных ультразографий. В большинстве хирургических клиник предпочитают удалить кисту вскоре после рождения. В течение нескольких недель необходимо стабилизировать состояние ребенка и выполнить необходимые исследования. Хирургическое лечение у новорожденных показало, что оно технически простое и хорошо переносится пациентами.

### Клинические проявления

Пациенты с кистами холедоха по возрастному критерию подразделяются на 2 группы [27, 30, 43, 47, 62].

К первой группе относятся младенцы до 1 года с гепатомегалией или без очевидного увеличения размеров печени, с наличием обструктивной желтухи и ахоличного кала. Эта клиническая картина не отличается от той, которая бывает при желчной атрезии, при отсутствии пальпации образований (кист) правой половины брюшной полости. Наличие кистозных образований может быть заподозрено при клиническом осмотре и подтверждено на ультразографии, только при этом является правомочным диагноз киста холедоха.

В 1995 г. T. Todani и соавт. выявили, что у 26 из 28 младенцев в возрасте до 1 года с соответствующей клинической картиной имелись кисты холедоха, тогда как только у 3 из 8 таких детей в возрасте 13-24 мес обнаружена эта патология [62]. Другие симптомы, такие как рвота, лихорадка и

боли в животе с гипербилирубинемией, выявляются нечасто [49]. У младенцев с диагнозом кисты общего желчного протока, установленным в пренатальном периоде, желтуха часто не проявляется до 1-3-й недели после рождения [44,45].

Напротив, у младенцев старше 1 года (вторая группа) с так называемой взрослой формой кисты общего желчного протока вообще имеются 1 или более компонентов классической триады: боль, желтуха и пальпация кисты. Вся триада выявляется меньше чем у 30 % пациентов [43]. Желтуха и интермиттирующая лихорадка часто связаны с неопределенной болью в животе. Боль была связана с развившимся холангитом и умеренным по интенсивности хроническим панкреатитом.

Невыявленные кисты общего желчного протока могут привести к холедохолитиазу, циррозу печени с портальной гипертензией, разрыву кисты и раку желчных путей.

### Лабораторные исследования

Исследования, которые могут быть полезными для диагностики и дооперационной оценки состояния у пациентов с кистами желчных протоков, включают определение прямого билирубина, щелочной фосфатазы, серологической глутаминовой щавелево-уксусной трансаминазы (SGOT), серологической глутаминовой пируват трансаминазы (SGPT), гамма-глутамилтрансферазы (GGT), оценку системы коагуляции, клинический анализ крови.

Ни один из этих тестов не является определяющим для диагностики кисты общего желчного протока.

### Инструментальные методы исследования

1. Ультразография - лучшее первоначальное исследование, позволяющее определить изменения в желчных протоках и печени. У новорожденных это может быть единственным методом исследования. В антенатальном периоде Sgro и коллегами только с помощью УЗИ была обнаружена болезнь Caroli [66].

2. КТ и ЯМР помогают очерчивать анатомию поражения и ближайших к нему структур, а также позволяют определить наличие расширения внутривеночной части желчных протоков. У взрослых пациентов может быть полезной КТ в комбинации с холангиографией.

3. Рентгенография с холангиографией при приеме контрастного препарата per os или внутривенном его введении имеют ограниченное применение и считаются устаревшими.

4. Сцинтиграфия с <sup>99</sup>Tc-диизопропил-иминодиацетатом дает возможность обнаружить пол-

ную обструкцию дистального желчного протока [30,43].

5. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) - диагностическое исследование выбора у пациентов старшего возраста. В опытных руках ЭРХПГ может быть выполнена с высокой долей успеха, даже у младенцев. Успешно осуществленная ЭРХПГ объективно демонстрирует анатомические взаимоотношения панкреатико-билиарного соединения [22, 24, 55, 58]. По показаниям может быть применена также чрескожная чреспеченочная холангиография.

6. Методика магнитного резонанса с холангиопанкреатографией является более диагностически ценным методом по сравнению с холангиографией и ЭРХПГ у пациентов с кистами холедоха и желчных протоков вообще [13, 15, 28, 35, 69].

### Лечение

Основой лечения является хирургическое удаление кисты с последующей декомпрессией желчных путей, кроме 5-го типа с многочисленными внутripеченочными образованиями. Тактика хирургического лечения больных с кистами общего желчного протока получила наибольшее развитие в течение трех последних десятилетий. В настоящее время полная резекция кисты и желчного шунта стала основным методом выбора. Другие операции, такие как цистодуоденостомия или цистоеюностомия, нельзя считать радикальными, к тому же имеются высокий риск осложнений и наибольшая потенциальная опасность злокачественного перерождения в остаточной кисте. Даже после полной резекции кисты имеют место спорадические случаи рака в остающемся желчном дереве.

В прошлом экстенсивно использовалось аспирационное внешнее дренирование, являющееся простой и быстрой процедурой, хотя и весьма неприятной. Однако наружные дренирования желчного дерева часто сопровождались многочисленными осложнениями, включая рецидивирующий холангит и желчные свищи. Показатели летальности также были высокими [12, 30, 43].

Внутреннее дренирование — цистодуоденостомия или цистоеюностомия также использовались в прошлом. При этих вариантах операций имелся свободный рефлюкс панкреатических ферментов в кисту через аномальное панкреобилиарное соединение, который приводил к развитию холангита, формированию анастомотической стриктуры и возможности воз-

никновения рака желчных путей. Среди пациентов, перенесших цистодуоденостомию или цистоеюностомию, 60 % оставались на симптоматическом лечении, а 40 % требовалась повторная операция [8, 9].

Полное удаление кисты при 1, 2 и 4-м типах, сопровождающееся реконструкцией желчного дерева с гепатикоеюностомией по Ру, широко распространено как предпочтительный метод в лечении кист общего желчного протока. Эта процедура подразумевает резекцию дистального отдела холедоха, вследствие чего блокируется рефлюкс панкреатических ферментов и уменьшается степень риска малигнизации желчных протоков.

Полное удаление кисты возможно фактически у всех младенцев и маленьких детей. У взрослых пациентов с повторными приступами холангита и выраженным перипротоковым воспалением показана резекция антеролатеральной части кисты с оставлением стенки, смежной с портальной веной [21]. Данная методика также является самой перспективной у больных, перенесших цистоеюностомию и нуждающихся в повторной операции из-за повторных приступов холангита.

Интраоперационная холангиография выполняется путем пункции кисты или желчного пузыря. Она определяет точную анатомию кисты общего желчного протока и ее соотношение с поджелудочной железой. Обычно одновременно производится и холецистэктомия.

Желчная реконструкция чаще всего может быть выполнена с помощью гепатикоеюностомии по Ру, настолько высоко, насколько возможно [17, 23, 24, 38]. Однако некоторые авторы, включая J.G. Raffensperger и R. Shamberger, использовали сегмент тощей кишки, чтобы предотвратить рефлюкс [10, 14, 48, 50]. Эта идея была принята не всеми. Установка каких-либо стентов обычно не показана.

При 2-м типе кисты общего желчного протока простое удаление дивертикула с дуктопластикой для реконструкции общего желчного протока - все, что требуется. Лапароскопическое удаление было успешно выполнено при этом довольно редком типе кисты в 2000 г. [31].

При 3-м типе кисты общего желчного протока показана дуоденотомия с отдельным дренированием желчного и панкреатического протоков непосредственно в двенадцатиперстную кишку [22, 23, 33].

У больных с 4-м типом кисты общего желчного протока с внутripеченочными кистами каждый случай должен быть оценен индивидуально и принят во внимание принцип адекватного

дренирования желчного дерева. Резекция расширенных внепеченочных желчных протоков должна производиться до ворот печени с последующим гепатикоеюноанастомозом на уровне ворот печени, может обеспечить адекватный отток желчи и эффективную декомпрессию внутрипеченочных кист. Если внутрипеченочные кисты локализируются в ограниченной части печени, показана частичная резекция печени [40–42].

При 5-м типе кисты общего желчного протока пациентам с ограниченным распространением кист показана печеночная лобэктомия. Если болезнь является рассеянной, поражая обе доли печени, лечение является паллиативным или, в исключительных случаях, может потребоваться трансплантация печени [23, 43, 56, 59].

**Осложнения** после хирургического лечения главным образом наблюдались у больных с 1, 4 и 5-м типами кист. Летальность и частота рецидивов болезни после хирургического удаления кистозных образований ниже, чем при использовании методов их внутреннего дренирования.

Послеоперационные осложнения:

1. Холангит.
2. Формирование конкрементов.
3. Стриктура анастомоза.
4. Дилатация внутрипеченочных желчных протоков, особенно при 4-м и 5-м типах кист общего желчного протока.
5. Малигнизация.

Исследованием этой проблемы мы занимаемся более 30 лет, с тех пор как впервые столкнулись с кистозным образованием внепеченочных желчных протоков. Во время плановой операции по поводу хронического калькулезного холецистита было обнаружено локальное расширение гепатикохоледоха, условно, в области впадения в него пузырного протока. Данное образование вначале было принято за область «шейки» желчного пузыря, и хирург, будучи уверенным, что произвел только холецистэктомию, резецировал и часть внепеченочного желчного протока. При интраоперационной холангиографии (терминальная часть супрадуоденального отдела холедоха была принята за культю пузырного протока) стало понятно, что произошло. В операционную был приглашен профессор Брехов Е.И. Учитывая произошедшее, произведена реконструкция: гепатикоеюностомия по Ру. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана на 12-е сутки после операции. Диагноз при выписке: киста общего желчного протока, тип 1В. При гистологическом исследовании диагноз кисты подтвержден. В дальнейшем наблюдалась в течение 5 лет. Данных,

указывающих на стриктуру анастомоза и малигнизацию, не выявлено.

В последующем по поводу кист желчных протоков были выполнены еще 23 операции. Из них с установленным диагнозом киста желчного протока 1-го типа в плановом порядке были оперированы 8 пациентов. Всем им была произведена резекция кистозно-измененных внепеченочных желчных протоков и гепатикоеюностомия по Ру.

Также в плановом порядке готовился к операции пациент с диагнозом язвенная болезнь двенадциперстной кишки, осложненная стенозом выходного отдела желудка. Во время предоперационного обследования, кроме вышеуказанной патологии, была выявлена приобретенная киста гепатикохоледоха, округлой формы, диаметром 5,0 см. Выполнена симультанная операция: резекция 2/3 желудка по Бальфуру. Холецистэктомия. Резекция гепатикохоледоха. Гепатикоеюноанастомоз конец в бок. Кистозно-измененная часть гепатикохоледоха резецирована в проксимальном направлении на 1,0 см ниже бифуркации правого и левого печеночных протоков, а в дистальном – чуть выше границы супрадуоденальной и ретродуоденальной частей. Дистальная часть ушита двурядным швом. Гастроэнтеро- и гепатикоеюноанастомоз разобщен с помощью механического шва.

В 12 случаях, как и в первом нашем наблюдении, кисты внепеченочных желчных протоков диагностированы интраоперационно. Были произведены резекции гепатикохоледоха с кистозно-пораженными участками различного объема. В 4 случаях произведена гепатикоеюностомия по Ру, а в 8 наложен гепатикоеюноанастомоз с энтероэнтероанастомозом.

Два случая требуют отдельного упоминания в связи с тем, что диагноз кисты не был поставлен интраоперационно и ситуация расценена как ятрогенная техническая погрешность.

В первом наблюдении при выполнении холецистэктомии была резецирована значительная часть гепатикохоледоха, в проксимальной части выше места слияния правого и левого печеночных протоков. В связи с объемом поражения проведение реконструктивно-восстановительной операции было невозможно. Выполнено наружное дренирование обоих печеночных протоков, в брюшную полость поставлен страховочный дренаж. В дальнейшем страховочный дренаж удален и пациентка выписана на амбулаторное лечение. Повторная госпитализация через 4 мес. Выполнена реконструктивная операция: бигепатикоеюноанастомоз по Ру.

В другом случае со 2-х суток после плановой лапароскопической холецистэктомии отмечена прогрессирующая желтушность кожных покровов и склер. Выполнена РХПГ, при которой выявлено заполнение контрастным веществом только терминальной части общего желчного протока на протяжении 4,5 см, далее контрастирование отсутствовало. Заподозрена ятрогенная травма внепеченочных желчных протоков. Выполнены транспеченочное дренирование желчных путей и холангиография, показавшая контрастирование внутрипеченочных, правого и левого печеночных желчных протоков. Заполнение контрастным веществом общего желчного протока около 1,0 см. Пациентка выписана из стационара и через 2 мес вновь госпитализирована для проведения реконструктивно-восстановительной операции.

Произведена гепатикоюностомия по Ру. Послеоперационный период протекал без осложнений.

В обоих случаях при морфологическом исследовании диагностированы кисты (1-го типа) в резецированных частях гепатикохоледа.

Таким образом, на основании данных литературы и собственных исследований можно сформулировать следующие выводы:

1. Пациентам с подозрением на кистозные изменения желчных протоков требуется тщательное и всестороннее исследование билиопанкреатодуоденальной области.

2. Для решения вопроса о хирургическом (оперативном) лечении необходимо определение характера и типа кистозного поражения, четких топографо-анатомических взаимоотношений с соседними органами.

3. Операцией выбора при кистах 1-го типа является резекция гепатикохоледа с гепатикоюностомией по Ру. Однако, исходя из нашего наблюдения с эксклюзивной сочетанной патологией, возможны и другие варианты реконструкций.

4. В экстренных ситуациях, при обнаружении как самих кист, так и ятрогений интраоперационно, возможно принятие более простых решений, не усложняющих ситуацию, в том числе выбор анастомозирования и наружного дренирования.

5. Несмотря на то, что результаты хирургического лечения при рассматриваемых патологических изменениях, как правило, хорошие, риск малигнизации имеет место. Поэтому все пациенты данной категории должны находиться под наблюдением не менее 5 лет.

Суммируя вышесказанное, можно констатировать, что полное удаление кисты с адекват-

ным дренированием для декомпрессии желчных путей является стандартным радикальным хирургическим лечением данной категории больных. Все эти пациенты нуждаются в последующих периодических осмотрах с целью раннего выявления осложнений и возможной малигнизации.

## Литература

1. Милонов О.В., Гуреева Х.В. Врожденные кисты билиарного тракта (обзор литературы). Хирургия. 1982; 1: 108-114. [Milonov O.V., Gureeva Kh.V. Congenital cysts of the biliary tract (literature review). Surgery. 1982; 1: 108-114. In Russian].

2. Морозов Д.А., Гусев А.А., Пименова Е.С. Кисты желчных протоков: современные аспекты хирургического лечения и клиническое наблюдение редкого варианта. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(3): 412-415. [Morozov D.A., Gusev A.A., Pimenova E.S. Bile duct cysts: modern aspects of surgical treatment and clinical observation of a rare variant. Questions of modern pediatrics. 2015; 14 (3): 412-415. In Russian].

3. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Ветшев Ф.П., Вычужанин Д.В., Осминин С.В. Хирургическое лечение кистозных заболеваний желчных протоков. Хирургия. 2016; 1: 85-92. [Chernousov A.F., Egorov A.V., Vetshev F.P., Vyuchzhanin D.V., Osminin S.V. Surgical treatment of cystic diseases of the bile ducts. Surgery. 2016; 1: 85-92. In Russian].

4. Alonso-Lej F, Revor WB, Passango DJ. Congenital choledochal cyst, with a report of 2, and an analysis of 94 cases. Surg. Gynecol. Obstet. 1959; 108: 1-30.

5. Babbitt DP. Congenital choledochal cysts: new etiological concept based on anomalous relationships of the common bile duct and pancreatic bulb. Ann. Radiol. (Paris) 1969; 12(3): 231-240.

6. Babbitt DP, Starshak RJ, Clemett AR. Choledochal cyst: a concept of etiology. Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 1973; 119(1): 57-62.

7. Bismuth H, Krissat J. Choledochal cystic malignancies. Ann. Oncol. 1999; 10 (4): 94-98.

8. Chijiwa K, Koga A. Surgical management and long-term follow-up of patients with choledochal cysts. Am. J. Surg. 1993; 165(2): 238-242.

9. Chijiwa K, Tanaka M. Late complications after excisional operation in patients with choledochal cyst. J. Am. Coll. Surg. 1994; 179(2): 139-44.

10. Cosentino CM, Luck SR, Raffensperger JG, Reynolds M. Choledochal duct cyst: resection with physiologic reconstruction. Surgery. 1992; 112(4): 740-747.

11. Edil BH, Cameron JL, Reddy S, Lum Y, Lipsett PA, Nathan H et al. Choledochal cyst disease in children and adults: a 30-year single-institutional experience. J. Am. Coll. Surg. 2008; 206: 1000-1008.

12. Flanagan PD. Biliary cysts. Ann. Surg. 1975; 182(5):635-43.

13. Frampas E, Moussaly F, Laut F, Heloury Y, Le Neel JC, Dupas B. MR cholangiopancreatography in choledochal cysts. J. Radiol. 1999; 80(12): 1659-1663.

14. Fu M, Wang Y, Zhang J. Evolution in the treatment of choledochus cyst. J. Pediatr. Surg. 2000; 35(9): 1344-1347.

15. Fulcher AS, Turner MA. MR cholangiopancreatography. Radiol. Clin. North Am. 2002; 40: 1363-1376.

16. Hamada Y, Tanano A, Sato M, Kato Y, Hioki K. Rapid enlargement of a choledochal cyst: antenatal diagnosis and delayed primary excision. Pediatr. Surg. Int. 1998; 13(5-6): 419-421.

17. Hata Y, Sasaki F, Takahashi H, Tamura M, Ohkawa Y, Saji Y et al. Surgical treatment of congenital biliary dilatation

- associated with pancreaticobiliary maljunction. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1993; 176(6): 581-587.
18. Howell CG, Templeton JM, Weiner S, Glassman M, Betts JM, Witzleben CL. Antenatal diagnosis and early surgery for choledochal cyst. *J. Pediatr. Surg.* 1983; 18(4): 387-393.
  19. Imazu M, Iwai N, Tokiwa K, Shimotake T, Kimura O, Ono S. Factors of biliary carcinogenesis in choledochal cysts. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2001; 11(1): 24-27.
  20. Iwai N, Deguchi E, Yanagihara J, Iwai M, Matsuo H, Todo S et al. Cancer arising in a choledochal cyst in a 12-year-old girl. *J. Pediatr. Surg.* 1990; 25(12): 1261-1263.
  21. Jilly JR. Total excision of choledochal cyst. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1978; 146(2): 254-256.
  22. Verbist BM, Ferrarini L, Briaire JJ, Zarowski A, Admiraal-Behloul F, Olofsen H et al. Anatomic observations and etiologic and surgical considerations in choledochal cyst. *J. Pediatr. Surg.* 1979; 14(3): 315-320.
  23. Joseph VT. Surgical techniques and long-term results in the treatment of choledochal cyst. *J. Pediatr. Surg.* 1990; 25(7): 782-787.
  24. Kasai M, Asakura Y, Taira Y. Surgical treatment of choledochal cyst. *Ann. Surg.* 1970; 172(5): 844-851.
  25. Kato T, Asakura Y, Kasai M. An attempt to produce choledochal cyst in puppies. *J. Pediatr. Surg.* 1974; 9(4): 509-513.
  26. Kato T, Hebiguchi T, Matsuda K., Yoshino H.: Action of pancreatic juice on the bile duct: pathogenesis of congenital choledochal cyst. *J. Pediatr. Surg.* 1981; 16(2): 146-151.
  27. Katyal D, Lees GM. Choledochal cysts: a retrospective review of 28 patients and a review of the literature. *Can. J. Surg.* 1992; 35(6): 584-588.
  28. Kim SH, Lim JH, Yoon HK, Han BK, Lee SK, Kim YI. Choledochal cyst: comparison of MR and conventional cholangiography. *Clin. Radiol.* 2000; 55(5): 378-383.
  29. Komuro H, Makino S, Tahara K. Choledochal cyst associated with duodenal obstruction. *J. Pediatr. Surg.* 2000; 35(8): 1259-1262.
  30. Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, Boitnott JK, Cameron JL. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann. Surg.* 1994; 220(5): 644-652.
  31. Liu DC, Rodriguez JA, Meric F, Geiger JL. Laparoscopic excision of a rare type II choledochal cyst: case report and review of the literature. *J. Pediatr. Surg.* 2000; 35(7): 1117-1119.
  32. Mackenzie TC, Howell LJ, Flake AW, Adzick NS. The management of prenatally diagnosed choledochal cysts. *J. Pediatr. Surg.* 2001; 36(8): 1241-1243.
  33. Maning P, Polley T, Oldam K. Choledochoceles: an unusual form of choledochal cyst. *Pediatr. Surg. Int.* 1990; 5: 22-26.
  34. Marchildon MB. Antenatal diagnosis of choledochal cyst: the first four cases. *Pediatr. Surg. Int.* 1988; 3: 431-436.
  35. Miyano T, Suruga K, Suda K. Abnormal choledochopancreatic ductal junction related to the etiology of infantile obstructive jaundice diseases. *J. Pediatr. Surg.* 1979; 14(1): 16-26.
  36. Miyano T, Suruga K, Suda K. Choledochopancreatic side anastomosis in dog as an experimental model of choledochopancreatic long common channel disorders. *Jpn. J. Pediatr. Surg.* 1981; 13: 525-531.
  37. Miyano T, Yamataka A, Kato Y. Choledochal cysts: special emphasis on the usefulness of intraoperative endoscopy. *J. Pediatr. Surg.* 1995; 30(3): 482-484.
  38. Miyano T, Yamataka A, Kato Y, Segawa O, Lane G, Takamizawa S et al. Hepaticoenterostomy after excision of choledochal cyst in children: a 30-year experience with 180 cases. *J. Pediatr. Surg.* 1996; 31(10): 1417-1421.
  39. Oguchi Y, Okada A, Nakamura T, Okumura K, Miyata M, Nakao K et al. Histopathologic studies of congenital dilatation of the bile duct as related to an anomalous junction of the pancreatic biliary ductal system: clinical and experimental studies. *Surgery.* 1988; 103(2): 168-173.
  40. Ohi R, Koike N, Matsumoto Y, Ohkohchi N, Kasai M. Changes of intrahepatic bile duct dilatation after surgery for congenital dilatation of the bile duct. *J. Pediatr. Surg.* 1985; 20(2): 138-142.
  41. Ohi R, Yaoita S, Kamiyama T, Ibrahim M, Hayashi Y, Chiba T. Surgical treatment of congenital dilatation of the bile duct with special reference to late complications after total excisional operation. *J. Pediatr. Surg.* 1990; 25(6): 613-617.
  42. Okada A, Nakamura T, Higaki J, Okumura K, Kamata S, Oguchi Y. Congenital dilatation of the bile duct in 100 instances and its relationship with anomalous junction. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1990; 171(4): 291-298.
  43. O'Neill JA. Choledochal cyst. *Curr. Probl. Surg.* 1992; 29(6): 361-410.
  44. Ono S, Tokiwa K, Aoi S, Iwai N, Nakanoin H. A bleeding tendency as the first symptom of a choledochal cyst. *Pediatr. Surg. Int.* 2000; 16(1-2): 111-112.4
  45. Patel S, Sterkin L, Donahue PE, Young S. Congenital cyst of common bile duct: an unusual cause of obstructive jaundice. *Surgery* 1991; 109(3): 333-335.
  46. Postema RR, Hazebroek FW. Choledochal cysts in children: a review of 28 years of treatment in a Dutch children's hospital. *Eur. J. Surg.* 1999; 165(12): 1159-1161.
  47. Raffensperger JG. Swenson's Pediatric Surgery. Conn: Appleton & Lange; 1990: 665.
  48. Reynolds M, Luck SR, Raffensperger JG. The valve conduit prevents ascending cholangitis: a follow-up. *J. Pediatr. Surg.* 1985; 20(6): 696-702.
  49. Saing H, Tam PK, Lee JM, Pe-Nyun: Surgical management of choledochal cysts: a review of 60 cases. *J. Pediatr. Surg.* 1985; 20(4): 443-448.
  50. Shamberger RC, Lund DP, Lillehei CW, Hendren WH. Interposed jejunal segment with nipple valve to prevent reflux in biliary reconstruction. *J. Am. Coll. Surg.* 1995; 180(1): 10-15.
  51. Soreide K, Korner H, Havnen J, Soreide JA. Bile duct cysts in adults. *Brit. J. Surg.* 2004; 91: 1538-1548.
  52. Spitz L. Experimental production of cystic dilatation of the common bile duct in neonatal lambs. *J. Pediatr. Surg.* 1977; 12(1): 39-42.
  53. Suita S, Shono K, Kinugasa Y, Kubota M, Matsuo S. Influence of age on the presentation and outcome of choledochal cyst. *J. Pediatr. Surg.* 1999; 34(12): 1765-1768.
  54. Tadokoro H, Takase M. Recent advances in choledochal cysts. *Open J. Gastroenterol.* 2012; 2: 145-154.
  55. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am. J. Surg.* 1977; 134(2): 263-269.
  56. Todani T, Narusue M, Watanabe Y et al. Management of congenital choledochal cyst with intrahepatic involvement. *Ann. Surg.* 1978; 187(3): 272-280.
  57. Todani T, Tabuchi K, Watanabe Y, Kobayashi T. Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts. *Cancer.* 1979; 44(3): 1134-1141.
  58. Todani T, Watanabe Y, Fujii T, Uemura S. Anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal system in patients with a choledochal cyst. *Am. J. Surg.* 1984 May; 147(5): 672-676.
  59. Todani T, Watanabe Y, Fujii T, Toki A, Uemura S, Koike Y. Congenital choledochal cyst with intrahepatic involvement. *Arch. Surg.* 1984; 119(9): 1038-1043.
  60. Todani T, Watanabe Y, Toki A, Urushihara N. Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operations. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1987; 164(1): 61-64.
  61. Todani T, Watanabe Y, Urushihara N et al. Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. *J. Pediatr. Surg.* 1995; 30(3): 478-481.

62. Todani T, Urushihara N, Morotomi Y, Watanabe Y, Uemura S, Noda T et al. Characteristics of choledochal cysts in neonates and early infants. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1995; 5(3): 143-145.
63. Todani T, Watanabe Y, Toki A, Morotomi Y. Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal structure. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2003; 10: 340-344.
64. Visser BC, Suh I, Way LW, Kang SM. Congenital choledochal cysts in adults. *Arch. Surg.* 2004; 139: 855-862.
65. Watanabe Y, Toki A, Todani T. Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 1999; 6(3): 207-212.
66. Yamaguchi M, Sakurai M, Takeuchi S, Awazu S. Observation of cystic dilatation of the common bile duct by ultrasonography. *J. Pediatr. Surg.* 1980; 15(2): 207-210.
67. Yamaguchi M. Congenital choledochal cyst. Analysis of 1433 patients in the Japanese literature. *Am. J. Surg.* 1980; 140(5): 653-657.
68. Yamashiro Y, Miyano T, Suruga K, Shimomura H, Suda K, Matsumoto M et al. Experimental study of the pathogenesis of choledochal cyst and pancreatitis, with special reference to the role of bile acids and pancreatic enzymes in the anomalous choledochopancreatic ductal junction. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1984; 3(5): 721-727.
69. Yamataka A, Ohshiro K, Okada Y, Hosoda Y, Fujiwara T, Kohno S et al. Complications after cyst excision with hepaticoenterostomy for choledochal cysts and their surgical management in children versus adults. *J. Pediatr. Surg.* 1997; 32(7): 1097-1102.
70. Yamataka A, Segawa O, Kobayashi H, Kato Y, Miyano T. Intraoperative pancreatoscopy for pancreatic duct stone debris distal to the common channel in choledochal cyst. *J. Pediatr. Surg.* 2000; 35(1): 1-4.

**Для корреспонденции/Corresponding author**  
Сычев Андрей Владимирович/ Sychev Adrey  
unmc-surgery@yandex.ru

*Конфликт интересов отсутствует.*

# Лапароскопические вмешательства в нестандартных ситуациях

Е.И. Брехов<sup>1</sup>, И.В. Аксенов<sup>2</sup>, В.В. Калинин<sup>1</sup>, И.Г. Репин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва, <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

## Laparoscopic interventions in unusual situations

E.I. Brekhov<sup>1</sup>, I.V. Axenov<sup>2</sup>, V.V. Kalinnikov<sup>1</sup>, I.G. Repin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs. Moscow, Russia, <sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

### Аннотация

В статье представлен опыт лечения 25 больных с желчнокаменной болезнью, у которых оперативные вмешательства выполнялись в нестандартных ситуациях. Делается вывод о том, что решение о выборе метода оперативного лечения должно приниматься с учетом результатов предоперационной диагностики спаечного процесса, тяжести основного и сопутствующих заболеваний.

**Ключевые слова:** лапароскопическая холецистэктомия, спаечный процесс.

### Abstract

This article presents experience of treatment 25 patients with cholelithiasis, in whom surgical interventions were performed in unusual situations. It was concluded that the choice of surgical treatment should be based on the results of preoperative diagnosis of adhesions, the severity of the primary and concomitant diseases.

**Key words:** laparoscopic cholecystectomy, adhesions.

*Ссылка для цитирования: Брехов Е.И., Аксенов И.В., Калинин В.В., Репин И.Г. Лапароскопические вмешательства в нестандартных ситуациях. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 15-18.*

В развитых странах мира до 20% взрослого населения страдает желчнокаменной болезнью [11]. Лапароскопическая холецистэктомия является оптимальным методом лечения данной патологии. Спаечный процесс, возникающий после предшествующих оперативных вмешательств, представляет собой большие проблемы в последующем [2]. Спайки развиваются после верхнесрединной лапаротомии у 93-100%, а после нижнесрединной лапаротомии у 67-93% пациентов. С. Wang и соавт. [14] считают, что спайки развиваются практически после каждой операции на органах брюшной полости. Разрабатываемые методы профилактики развития спаечного процесса далеки от совершенства [3]. С. Ballesta Lopez и соавт. [4] отмечают, что лапароскопическая хирургия у пациентов, ранее перенесших абдоминальные операции, затруднена. По данным А. El Nakeeb и соавт. [7], спаечный процесс остается основной причиной перехода к лапаротомному доступу при выполнении лапароскопической холецистэктомии. По данным А.А. Karayiannakis и соавт. [10], у па-

циентов после операций на верхнем отделе брюшной полости конверсия достигает 19%, увеличивается время операции и количество послеоперационных осложнений. А. Faggiony и соавт. [8] стали применять при лапароскопической холецистэктомии в условиях спаечного процесса открытое введение троакара в правом нижнем квадранте живота. В.В. Стрижелецкий и Г.М. Рутенберг [1] применяли оптический троакар «Visiport», который позволяет проводить его введение под видеоконтролем.

S.V. Choу и соавт. [6] предлагают использовать для выполнения лапароскопической холецистэктомии подреберный доступ. I. Bauasker и соавт. [5] считают, что предыдущие абдоминальные операции не являются противопоказанием к безопасной лапароскопической холецистэктомии. Аналогичного мнения придерживаются в наше время G. Geraci и соавт. [9]. Н. Yamamoto и соавт. [15] считают, что лапароскопическая холецистэктомия у пациентов с предыдущими операциями является сложной процедурой с большим коэффициентом

конверсии – 9,5%, а послеоперационная летальность достигает 1,8% [12].

Цель исследования: оценка вариантов лечения желчнокаменной болезни у пациентов в нестандартных ситуациях.

### Материалы и методы

В основную группу вошли 13 пациентов в возрасте от 32 до 75 лет (средний возраст 54,08 года). Мужчин было 5, женщин – 8. Операции на желудке перенесли ранее 5 больных (гастрэктомия – 1, резекция желудка – 3, ушивание прободной язвы – 1), правостороннюю гемиколэктомию – 1, резекцию 2-3 сегментов правой доли печени – 2, тотальную срединную лапаротомию – 4 больных. Одна пациентка в детском возрасте перенесла тотальную срединную и поперечную лапаротомию по поводу осложнений острого аппендицита. Послеоперационные рубцы варьировали от линейных до гипертрофических (рис. 1 и 2).

Все больные оперированы по поводу хронического калькулезного холецистита. Длительность оперативных вмешательств составила  $111 \pm 39$  мин. У всех пациентов мы применяли открытую методику наложения пневмоперитонеума. Наиболее часто использовались доступы справа от пупка (рис. 3, а-г).

Массивный спаечный процесс в брюшной полости имелся у 9 из 13 больных (рис. 4 и 5). У одной больной, перенесшей резекцию VI и VII сегментов правой доли печени, он послужил причиной перехода к минилапаротомному доступу. В то же время у 4 больных во время операций не было выявлено значительного спаечного процесса в брюшной полости (рис. 6 и 7).

В контрольную группу вошли 12 пациентов в возрасте от 38 до 75 лет (медиана 58, 38 года). Мужчин – 4, женщин – 8. Операции на желудке перенесли ранее 5 больных (гастрэктомия – 1, резекция желудка – 4), правостороннюю гемиколэктомию – 1, тотальную срединную лапаротомию – 5 по поводу тупых травм живота. 1 пациентка оперирована по поводу заворота тонкой кишки после кесарева сечения. Всем больным опе-



Рис. 1. Гипертрофические рубцы.



Рис. 2. Линейные рубцы.



а



б



в



г

Рис. 3. Варианты лапароскопических доступов (а, б, в, г).





Рис. 4. Сращения после резекции желудка.

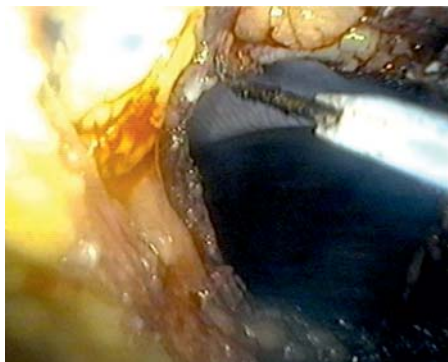


Рис. 5. Висцеролиз после резекции желудка.



Рис. 6. После тотальной лапаротомии.



Рис. 7. После правосторонней гемикольэктомии.

ративные вмешательства выполнялись из мини-лапаротомного доступа в правом подреберье. У 2 из них при ревизии брюшной полости не выявлено тотального спаечного процесса.

### Результаты и обсуждение

Предшествующие оперативные вмешательства не во всех случаях приводят к развитию массивного спаечного процесса. Это обстоятельство следует учитывать при выборе метода оперативного лечения у пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью. Наиболее часто выраженный спаечный процесс развивается после операции на желудке и печени. Наиболее сложен лапароскопический доступ у больных после гастрэктомии и резекции желудка. Не выявлено достоверных различий в длительности выполнения оперативных вмешательств, времени пребывания в стационаре. Осложнений в обеих группах больных не отмечено. Наиболее часто лапаротомный доступ использовался у больных с большим количеством сопутствующих заболеваний, препятствующих использованию напряженного пневмоперитонеума.

### Выводы

1. Предшествующие обширные оперативные вмешательства на органах брюшной полости не должны являться единственным противопоказа-

нием к выполнению лапароскопических операций.

2. У больных желчнокаменной болезнью, ранее перенесших операции на верхнем отделе брюшной полости, решение о выборе метода оперативного лечения должно приниматься с учетом результатов предоперационной диагностики спаечного процесса, тяжести основного и сопутствующих заболеваний.

3. Введение первого троакара целесообразно производить только открытым способом.

### Литература

1. Стрижелецкий В.В., Рутенберг Г.М. Особенности видеоэндохирургических вмешательств у больных, ранее оперированных на органах брюшной полости. *Хирургия*. 2001; 8: 13 [Strizheletsky V.V., Rutenberg G.M. Features of video endosurgical interventions in patients previously operated on the abdominal organs. *Surgery*. 2001; 8:13. In Russian].
2. Федоров В.Д., Кубышкин В.А., Козлов И.А. Хирургическая «эпидемиология» образования спаек в брюшной полости. *Хирургия*. 2004; 6: 50-53 [Fedorov V.D., Kubyshkin V.A., Kozlov I.A. Surgical "epidemiology" of formation of adhesions in the abdominal cavity. *Surgery* 2004; 6: 50-53. In Russian].
3. Чекмазов И.А. Этиология и патогенез спаек брюшной полости. *Consilium medicum*. 2002; 4(1): 33-35 [Chekmazov I.A. Etiology and pathogenesis of abdominal adhesions. *Consilium medicum*. 2002; 4(1): 33-35. In Russian].
4. Ballesta Lopez C, Ruggiero R, Poves I, Bettonica C, Procaccini E, Corsale I et al. Laparoscopic procedures in patients who have previously undergone laparotomic operations. *Minerva Chir*. 2003; 58 (1): 53-56.
5. Bouasker I, El Ouaer MA, Smaali I, Khalfallah M, Ben Achour J, Najah N et al. Laparoscopic cholecystectomy on a previously operated abdomen. *Tunis Med*. 2010; 88 (2): 88-91.
6. Choi SB, Han HJ, Kim WB, Song TJ, Choi SY. The efficacy of subcostal-approach laparoscopic cholecystectomy in patients with previous midline incisions: comparative analysis with conventional laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. 2014; 24 (12):842-945. doi: 10.1089/lap.2014.0117.
7. El Nakeeb A, Mahdy Y, Salem A, El Sorogy M, El Rafea AA, El Dosoky M et al. Open Cholecystectomy Has a Place in the Laparoscopic Era: a Retrospective Cohort Study. *Indian. J. Surg*. 2017; 79 (5): 437-443. doi: 10.1007/s12262-017-1622-2.
8. Faggioni A, Moretti G, Mandrini A, Viazzi P, Noceti A. Laparoscopic cholecystectomy in patients who previously underwent major laparotomy. *Minerva Chir*. 1997; 52 (7-8): 869-873.
9. Geraci G, D'Orazio B, Rizzuto S, Cajozzo M, Modica G. Video laparoscopic cholecystectomy in patients with previous abdominal surgery. *Personal experience and literature review*. *Clin Ter*. 2017; 168(6): 357-360. doi: 10.7417/T.2017.2034.
10. Karayiannakis AJ, Polychronidis A, Perente S, Botaitis S, Simopoulos C. Laparoscopic cholecystectomy in patients with previous upper or lower abdominal surgery. *Surg. Endosc*. 2004; 18(1): 97-101.
11. Li X, Guo X, Ji H, Yu G, Gao P. Gallstones in Patients

---

with Chronic Liver Diseases. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017. doi:10.1155/2017/9749802.

12. Liang TJ, Liu SI, Chen YC, Chang PM, Huang WC, Chang HT et al. Analysis of gallstone disease after gastric cancer surgery. *Gastric Cancer.* 2017; 20 (5): 895-903. doi: 10.1007/s10120-017-0698-5.

13. Ouaiissi M, Gaujoux S, Veyrie N, Denève E, Brigand C, Castel B et al. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *J Visc Surg.* 2012; 149(2): 104-114. doi: 10.1016/j.jvisc.2011.11.006.

14. Wang C, Li X, Meng X, Zhou J, Qin F, Hou L. Prevention of experimental postoperative peritoneal adhesions through the

intraperitoneal administration of tanshinone IIA. *Planta. Med.* 2014; 80(12): 969-973. doi: 10.1055/s-0034-1382877.

**Для корреспонденции/Corresponding author**

Репин Илья Геннадьевич/ Repin Ilya  
Repin@cgma.su

*Конфликт интересов отсутствует*

---

## Желчеистечение после лапароскопической холецистэктомии

Е.И. Брехов<sup>1</sup>, И. В. Аксенов<sup>2</sup>, А.В. Оноприев<sup>2</sup>, В.В. Калинин<sup>1</sup>, И.Г. Репин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва, <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

### Bile leakage after laparoscopic cholecystectomy

E.I. Brekhov<sup>1</sup>, I.V. Axenov<sup>2</sup>, A.V. Onopriev<sup>2</sup>, V.V. Kalinnikov<sup>1</sup>, I.G. Repin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia, <sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

#### Аннотация

В статье представлен опыт лечения 27 больных с aberrантными желчными ходами, выявленными во время лапароскопических холецистэктомий. Представлена разработанная авторами классификация. Обсуждаются результаты и предлагается новая тактика лечения больных с желчеистечением в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** aberrантные желчные ходы, лапароскопическая холецистэктомия, желчеистечение.

#### Abstract

This article presents the experience of treatment of 27 patients with aberrant bile ducts which were identified during laparoscopic cholecystectomy. Classification developed by the authors is presented. The results are discussed and a new tactic is proposed for the treatment of patients with bile leakage in the early postoperative period.

**Key words:** aberrant bile ducts, laparoscopic cholecystectomy, bile leakage.

*Ссылка для цитирования: Брехов Е.И., Аксенов И.В., Оноприев А.В., Калинин В.В., Репин И.Г. Желчеистечение после лапароскопической холецистэктомии. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 19-23.*

Лечение желчнокаменной болезни и ее осложнений остается одной из главных проблем современной хирургии. Стремительное развитие эндоскопической хирургии предопределило ее ведущую роль в оперативном лечении желчнокаменной болезни. Как известно, результаты эндоскопических операций во многом зависят от своевременной диагностики и неукоснительного выполнения методических рекомендаций при их выполнении. Это является основой профилактики послеоперационных осложнений. Проблема желчеистечения из травмированных магистральных желчевыводящих протоков достаточно хорошо изучена и представлена как в отечественной, так и в зарубежной литературе [1, 3, 21].

Наряду с этим редким и достаточно грозным осложнением является желчеистечение из aberrантных желчных ходов. Частота их выявления колеблется от 4,6% [10] до 10% [20]. Предоперационная идентификация таких аномалий остается сложной. По данным U. Parampalli и соавт. [16], магнитно-резонансная холангиография имеет чувствительность 66%. S.N. Osayi и соавт.

[15] предлагают использовать индоцианиновую зелено-инфракрасную холангиографию для интраоперационной диагностики aberrантных протоков.

Частота повреждений aberrантных желчных протоков не имеет тенденции к снижению и составляет от 0,45% [1] до 2% [3, 7, 8, 17]. Послеоперационное желчеистечение не предотвращает даже применение ультразвукового скальпеля [18].

По не совсем понятным причинам в широко используемую классификацию интраоперационных повреждений желчных протоков S.M. Strasberg и соавт. [21] включены и aberrантные желчные ходы. Однако их пересечение является необходимым условием выделения желчного пузыря и не может расцениваться как интраоперационное повреждение. T. Schnelldorfer и соавт. [19] считают, что термин «протоки Люшки» должен быть изменен на «субпузырные желчные протоки». N. Kocabiyik и соавт. [12] также обращают внимание на неоднородность группы. R.M. El Gharbawy и соавт. [6] считают, что термин «aberrантные желчные протоки» - широкое понятие.

В связи с этим в наших клиниках в практической деятельности мы используем отдельную классификацию редких форм желчеистечения в послеоперационном периоде. На основании наших клинических данных мы пришли к выводу, что по своей значимости все данные образования можно разделить на две большие группы. К первой мы относим собственно пузырно-печеночные ходы, описанные Н. Luschka [13] (рис. 1), ко второй - все



Рис. 1. Ход Люшка.



Рис. 2. Желчеистечение из хода Люшка.



Рис. 3. Аберрантный желчный ход.

аберрантные ходы, проходящие субвезикально (рис. 3). Более благоприятен послеоперационный прогноз при первом варианте (рис. 2). При втором варианте строения один из концов (или оба) пересеченного околопузырного хода может оставаться неклипированным, этим объясняется более ча-



Рис. 4. Желчеистечение из аберрантного желчного хода.

стое появление желчеистечения в раннем послеоперационном периоде.

При лечении данного осложнения в послеоперационном периоде наиболее часто используют эндоскопические технологии [2, 9, 11, 14], однако летальность может достигать 4,2% [4].

Цель исследования - изучение частоты, возможности дооперационной диагностики и интраоперационной профилактики желчеистечения после лапароскопической холецистэктомии.

#### Материалы и методы

В наших клиниках, начиная с 1993 г., выполнено более 8 тыс. эндоскопических холецистэктомий по поводу желчнокаменной болезни и ее осложнений. У 27 пациентов интраоперационно было диагностировано наличие добавочных протоков, впадающих в желчный пузырь. Мужчин - 8, женщин - 22. Возраст пациентов составил от 37 до 83 лет. Всем больным перед операцией выполнялось УЗИ, а в последнее время - МРТ, холангиография, ФГДС для исключения патологии большого дуоденального сосочка. Однако предположить наличие вариантов анатомии желчевыводящих путей удалось только у 2 пациентов (рис. 5 и 6).



Рис. 5. МРТ-холангиография – ход Люшка.



Рис. 6. МРТ-холангиография – aberrantный проток.

Истинные ходы Люшка во время оперативных вмешательств были выявлены у 5 пациентов (рис. 7). У одного из них имелось 2 хода, у одной пациентки – множественные ходы (I тип по нашей классификации). Интраоперационная диагностика основывалась на появлении желчеистечения из ложа желчного пузыря (рис. 8). У 2 больных с ходами Люшка потребовалось их прошивание.

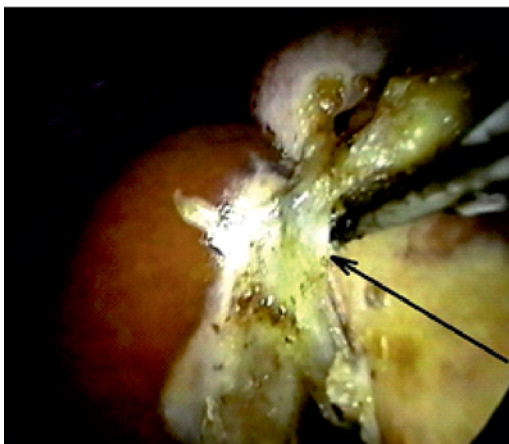


Рис. 7. Ход Люшка.

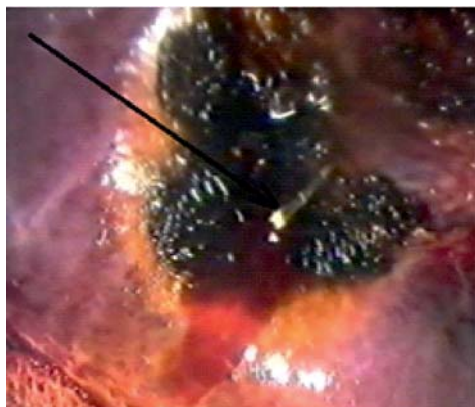


Рис. 8. Желчеистечение из хода Люшка.

У 22 пациентов aberrantные ходы располагались в области шейки и начальном отделе ложа желчного пузыря (II тип). Пересеченные при диссекции желчные ходы были клипированы у 23 пациентов (рис. 9), а в 4 случаях мы ограничились электрокоагуляцией и наружным дренированием ложа желчного пузыря (рис. 10).

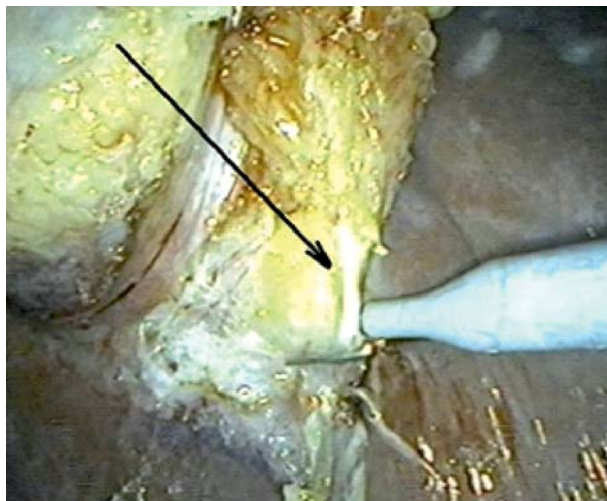


Рис. 9. Aberrantный проток.

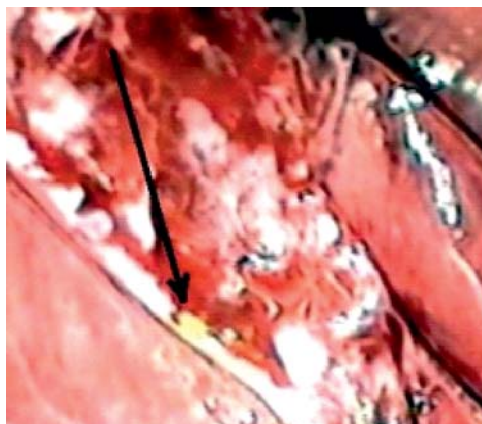
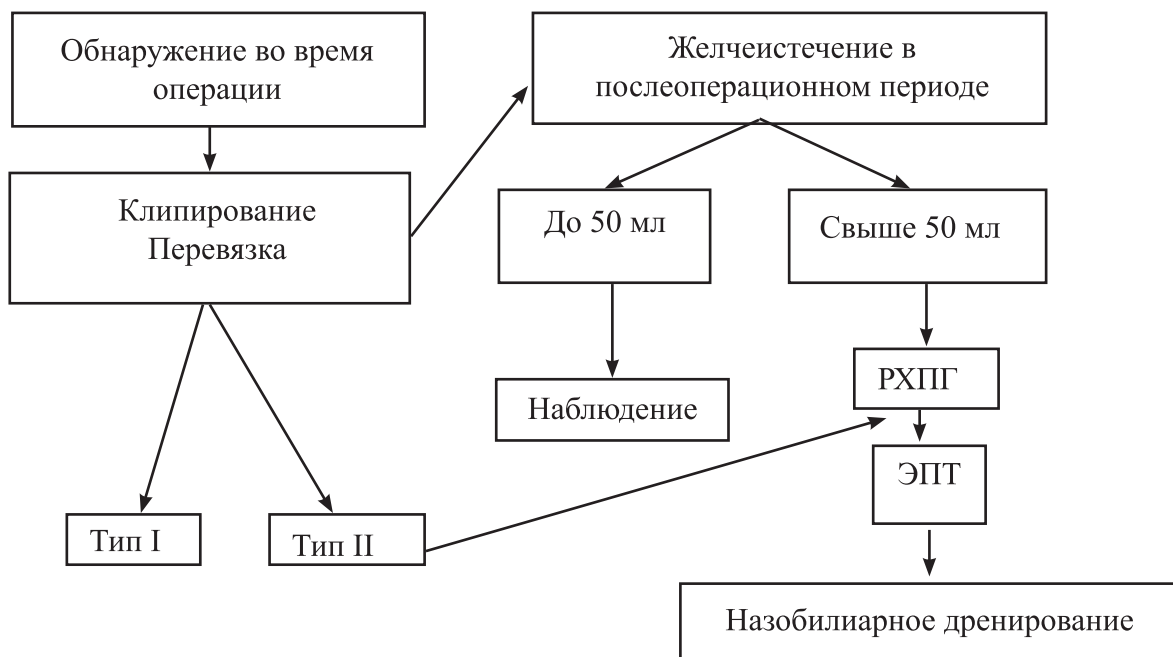


Рис. 10. Желчеистечение из aberrantного хода.

### Результаты и обсуждение

В раннем послеоперационном периоде при стандартном его ведении желчеистечение отмечалось у 8 из 20 пациентов. У всех из них имелись желчные ходы II типа. Релапаротомии через 2-4 ч после лапароскопических операций выполнены 2 пациентам, у 1 имелось кровотечение и желчеистечение из ложа желчного пузыря. У 1 больного показанием к операции явилось интенсивное желчеистечение.

При появлении желчеистечения в раннем послеоперационном периоде всем пациентам выполняем УЗИ для обнаружения свободной жидкости в брюшной полости или отграниченных ее скоплений. У 18 пациентов объем желчеистечения не превышал 50 мл в сутки, однако один пациент опери-



**Схема. Алгоритм действий при выявлении добавочных желчных протоков.**

рован на 2-е сутки в связи с развитием диффузного желчного перитонита.

В последние годы наши клиники при обнаружении aberrантных желчных ходов и наличия даже минимального желчеистечения во время операции перешли к более активной тактике ведения данной группы больных (см. схему).

7 пациентам после окончания ИВЛ и перевода на самостоятельное дыхание были выполнены эндоскопическая ретроградная холангиография, папилосфинктеротомия и назобилиарное дренирование. Контрольная фистулохолангиография через назобилиарный катетер выполнялась через сутки. Длительность назобилиарного дренирования составила 5-8 дней. Желчеистечение по дренажным трубкам было у 4 пациентов и продолжалось от 5 до 9 сут. Дренажные трубки из подпеченочного пространства удаляли на 2-3-и сутки после прекращения желчеистечения.

Во всех случаях дополнительных оперативных вмешательств не потребовалось. Пациенты были выписаны на амбулаторное лечение на 8-11-е сутки после операции. Все пациенты проходили контрольное обследование в течение 6 мес после операции.

Аберрантные желчные ходы при лапароскопической холецистэктомии выявляются у 0,3% больных. Предоперационная диагностика этой патологии затруднительна. Формально к ходам Люшка относятся только пузырно-печеночные ходы. Вторую группу составляют aberrантные ходы (см. рис. 2.) Диаметр протоков был таким тонким, что не всегда имелась возможность дифференцировать их от ветвей пузырной артерии. Пересечение этих про-

токов чаще всего происходило при выделении шейки пузыря. Частое возникновение желчеистечения при наличии aberrантных ходов II типа требует более активной тактики ведения послеоперационного периода – проведения профилактического назобилиарного дренирования, которое снижает давление в желчевыводящих путях и препятствует возникновению желчеистечения. Во всех случаях декомпрессия печеночных протоков дала хороший лечебный эффект.

### Выводы

1. В настоящее время только МРТ-холангиография позволяет у некоторых больных предположить наличие aberrантных желчных ходов.
2. Предотвратить повреждение добавочных печеночных протоков при лапароскопической холецистэктомии практически невозможно.
3. Профилактика этого осложнения должна быть основана на тщательной диссекции тканей с объективно подтвержденной идентификацией структур печеночно-двенадцатиперстной связки и ложа желчного пузыря.

### Литература

1. Байжаркинова А.Б. Хирургические аспекты осложнений при ЛХЭ и ТХЭ. *Международ. журнал прикл. и фундамент. исследований.* 2014; 1: 86-89 [Bayzarkinova A.B. Surgical aspects of complications during LCE and TCE. *International journal of applied and fundamental research.* 2014; 12: 86-89. In Russian].
2. Ташкинов Н.В., Бояринцев Н.И., Куликова Н.А. Эндоскопические вмешательства при желчеистечении после холецистэктомии у больных острым холециститом. *Дальневосточный мед. журнал.* 2017; 2: 64-67 [Tashkinov N.V. Boyarintsev N.I.,

- Kulikova .N.A. Endoscopic interventions for cholecystectomy after cholecystectomy in patients with acute cholecystitis. *Dalnevostochnyi med. journal.* 2017;2: 64-67. In Russian].
3. Шамирзаев Б.Н., Ачилов Ш.Д. Пути уменьшения осложнений лапароскопической холецистэктомии у больных с острым холециститом. *Эндоскопическая хирургия.* 2009; 4: 18-21 [Shamirzaev B.N., Achilov S.D. Ways to reduce complications of laparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis. *Endoscopic surgery.* 2009; 4:18-21. In Russian ].
  4. Booi KA, de Reuver PR, Yap K, van Dieren S, van Delden OM, Rauws EA et al. Morbidity and mortality after minor bile duct injury following laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy.* 2015; 47(1): 40-46. doi: 10.1055/s-0034-1390908.
  5. Cremer A, Arvanitakis M. Diagnosis and management of bile stone disease and its complications. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2016; 62(1): 103-129.
  6. El Gharbawy RM, Skandalakis LJ, Heffron TG, Skandalakis JE. Aberrant bile ducts, remnant surface bile ducts, and peribiliary glands: descriptive anatomy, historical nomenclature, and surgical implications. *Clin Anat.* 2011; 24(4): 429-440. doi: 10.1002/ca.21117.
  7. Farooq U, Rashid T, Naheed A, Barkat N, Iqbal M, Sultana Q. Complication of laparoscopic cholecystectomy: an experience of 247 cases. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2015; 27(2): 407-410.
  8. Hwang JC, Kim JH, Yoo BM, Lim SG, Kim JH, Kim WH et al. Temporary placement of a newly designed, fully covered, self-expandable metal stent for refractory bile leaks. *Gut and Liver.* 2011; 5(1): 96-99. doi: 10.5009/gnl.2011.5.1.96.
  9. Kim KH, Kim TN. Endoscopic management of bile leakage after cholecystectomy: a single-center experience for 12 years. *Clin. Endosc.* 2014; 47(3): 248-253. doi: 10.5946/ce.2014.47.3.248.
  10. Ko K, Kamiya J, Nagino M, Oda K, Yuasa N, Arai T et al. A study of the subvesical bile duct (duct of Luschka) in resected liver specimens. *World J. Surg.* 2006; 30(7): 1316-1320.
  11. Ko SY, Lee JR, Wang JH. Endoscopic Nasobiliary Drainage for Bile Leak Caused by Injury to the Ducts of Luschka. *Kor.J. Gastroenterol.* 2017; 69(2): 147-150. doi: 10.4166/kjg.2017.69.2.147.
  12. Kocabiyik N, Yalcin B, Kilbas Z, Karadeniz SR, Kurt B, Comert A, Ozan H et al. Anatomical assessment of bile ducts of Luschka in human fetuses. *Surg. Radiol. Anat.* 2009;31 (7): 517-521. doi: 10.1007/s00276-009-0473-3.
  13. Luschka H. Die anatomie des menschlichen bauches. Tubingen. Verlag der H. Lauppischen Buchhandlung, 1863: 255.
  14. Mehmedovic Z, Mehmedovic M, Hasanovic J. A rare case of biliary leakage after laparoscopic cholecystectomy-diagnostic evaluation and nonsurgical treatment: a case report. *Acta Inform. Med.* 2015; 23(2): 116-119. doi: 10.5455/aim.2015.23.116-119.
  15. Osayi SN, Wendling MR, Drosdeck JM, Chaudhry UI, Perry KA, Noria SF et al. Near-infrared fluorescent cholangiography facilitates identification of biliary anatomy during laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endosc.* 2015; 29 (2): 368-375. doi: 10.1007/s00464-014-3677-5
  16. Paramalli U, Helme S, Asal G, Sinha P. Accessory cystic duct identification in laparoscopic cholecystectomy. *Grand. Rounds.* 2008; 8(9): 40-42. doi: 10.1102/1470-5206.2008.0014.
  17. Rossi P, Servili S, Contine A, Lucaroni Elena, Graziosi L, Carbone E et al. Bile leak from the hepatic bed after laparoscopic cholecystectomy. *Chirurgia Italiana.* 2002;54 (4): 507-509.
  18. Rulli F, Grasso E. Biliary peritonitis for duct of Luschka bile leak after laparoscopic cholecystectomy performed with a 10-mmharmonic scalpel. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2007; 392(1): 111-112. doi: 10.1007/s00423-006-0128-3
  19. Schnelldorfer T, Sarr MG, Adams DB. What is the duct of Luschka?-A systematic review. *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16(3): 656-662. doi: 10.1007/s11605-011-1802-5.
  20. Singhi AD, Adsay NV, Swierczynski SL, Torbenson M, Anders RA, Hruban RH et al. Hyperplastic Luschka ducts: a mimic of adenocarcinoma in the gallbladder fossa. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011; 35(6): 883-890. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182196471.
  21. Strasberg SM, Hetl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 1995; 180(1): 101-125.

**Для корреспонденции/Corresponding author**

Репин Илья Геннадьевич/ Repin Ilya  
 Repin@cgma.su

Конфликт интересов отсутствует

## Патология органов пищеварения у больных после холецистэктомии (хирургические аспекты)

Л.В. Гусева<sup>1</sup>, Е.И. Брехов<sup>1</sup>, Е.Г. Бурдина<sup>1</sup>, С.А. Васильченко<sup>1</sup>, О.Н. Минушкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## Pathology of the digestive system in patients after cholecystectomy (surgical aspects)

L.V. Guseva<sup>1</sup>, E.I. Brekhov<sup>1</sup>, E.G. Burdina<sup>1</sup>, S.A. Vasilchenko<sup>1</sup>, O.N. Minushkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Polyclinic № 3, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

Представленные в статье данные свидетельствуют о том, что холецистэктомия далеко не всегда приводит к полному выздоровлению и восстановлению качества жизни, так как у половины пациентов (53,4%) сохраняются, возобновляются или появляются впервые абдоминальные боли. В качестве причин их развития установлены функциональные нарушения сфинктера Одди (15,2%), заболевания органов гастроудоденальной и гепатопанкреатобилиарной зон, имевшие место до операции (33,1%), а также органическая патология (9,7%), развившаяся вследствие холецистэктомии.

**Ключевые слова:** холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром.

### Abstract

The data presented in the article indicate that cholecystectomy does not always lead to full recovery and restoration of quality of life, since half of the patients (53.4%) persist, resume or appear for the first time abdominal pains. The following causes of their development were identified: functional disorders of the sphincter of Oddi (15.2%), diseases of the gastroduodenal and hepatopancreatobiliary zones that occurred before the operation (33.1%), as well as organic pathology (9.7%) that developed as a result of cholecystectomy.

**Key words:** cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome.

*Ссылка для цитирования: Гусева Л.В., Бурдина Е.Г., Васильченко С.А., Минушкин О.Н. Патология органов пищеварения у больных после холецистэктомии (хирургические аспекты). Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 24-31.*

В мире выполняется свыше 2,5 млн холецистэктомий (ХЭ) в год, в России – более 500 тыс., в США – более 700 тыс., во Франции – 70 тыс., в Великобритании – 45 тыс., в Германии – 80 тыс. [1–3].

В последнее десятилетие отмечается рост больных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ). В Российской Федерации количество больных в зависимости от региона достигает от 5 до 20% взрослого населения [4,5].

В хирургических стационарах больные с желчнокаменной болезнью занимают первое место [6,7]. Эффективно предотвратить формирование желчных камней консервативными методами до сих пор не удастся. В связи с этим сохраняется высокая актуальность ранней диагностики ЖКБ для предотвращения осложнений и своевременного оперативного лечения.

По данным литературы, хирургическое вмешательство при ЖКБ далеко не всегда приводит к пол-

ному выздоровлению и восстановлению качества жизни, так как после холецистэктомии [8–10] у 13–75% пациентов сохраняются, возобновляются или появляются впервые абдоминальные боли и диспепсические расстройства [6,11–13].

В связи с этим появилась необходимость в классификационном подходе к изучению проблемы патологии органов пищеварения у больных после удаления желчного пузыря.

**Первое направление** связано с изучением функциональных последствий холецистэктомии – **постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС)**. По данным статистических исследований, общий риск развития постхолецистэктомического синдрома составляет от 5 до 30% [14]. Согласно **Римскому консенсусу II** (1999 г.), **III** (2006 г.), **IV** (2016 г.) ПХЭС – это функциональные нарушения сфинктера Одди (СО), развивающиеся вследствие удаления желчного пузыря [15–20], так как нарушаются процессы регуляции и саморе-



гуляции, потому что один из компонентов (желчный пузырь) удаляется и основным регулирующим образованием остается СО, который проявляет постоянную готовность к дисфункции. Функция СО в значительной мере зависит от градиента давления (печень, протоки, двенадцатиперстная кишка), что способствует изменениям в билиарной системе и формированию клинических проявлений. Разрешающими факторами дисфункции СО могут быть избыточный бактериальный рост в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (СИБР), дуоденальная гипертензия, хроническая билиарная недостаточность, кишечная и абдоминальная гипертензия, дуоденогастральный рефлюкс [21, 22].

**Второе направление** связано с заболеваниями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны [6, 23], сформировавшимися до операции и нарушающими функционирование сфинктера Одди.

**Третье направление связано с ошибками и погрешностями операции (холецистэктомии).**

В билиарной хирургии технические ошибки при оперативном вмешательстве приводят к тяжелым осложнениям (холангиолитиаз, холангиты, стриктуры большого дуоденального сосочка и терминального отдела холедоха) [24]. Данная патология встречается у 32-45% больных и более [6, 25].

Так, оставленные **конкременты желчных протоков** являются самой частой причиной абдоминальных рецидивирующих болей. В исследовании с участием 10 859 пациентов, перенесших холецистэктомию, обструкция общего желчного протока была обнаружена у 1,8%, из них у 80% обусловлена конкрементами [14,26], что свидетельствует о недостаточно полной до- и интраоперационной ревизии желчных путей.

**Стеноз большого дуоденального сосочка (БДС) или дистальных отделов общего желчного протока (ОЖП)** регистрируется у 34-45% больных после ХЭ [6, 14, 27–29]. Причины сужения протоков более чем в 95% случаев связаны с травмой их во время операции, оставленными камнями, дренажными трубками, сдавлением протоков лимфатическими узлами [30].

К операционным осложнениям относятся также **травмы печени и внепеченочных желчных протоков, оставление чрезмерной культы пузырного протока, сужение холедоха в зоне перевязки пузырного протока, наложение порочных обходных билиодигестивных анастомозов и неадекватные санации гнойных процессов** в зоне выполненного оперативного вмешательства и др. [6, 31].

Общая частота возникновения поздних послеоперационных осложнений ХЭ при открытом варианте операции превышает таковую при ЛХЭ и составляет 12%, а при выполнении ЛХЭ - 9,4% [27, 32]. После-

дующие реконструктивные операции дают осложнения у 10-47% больных.

Цель настоящего исследования: изучить структуру патологии (органической) органов пищеварения у больных после холецистэктомии и другие причины неудовлетворительных результатов, связанных с операцией на желчных путях.

### Материалы и методы

В исследование включено 657 больных, перенесших холецистэктомию, средний возраст 57,2±8,3 года, женщин - 74,3% (n=479), мужчин - 26,6% (n=178), в соотношении 2,7:1. Оценивались клинико-anamnestические, физикальные данные, результаты лабораторных исследований, ультразвукового исследования органов брюшной полости с оценкой функции СО [33], эзофагогастродуоденоскопии, дыхательного водородного теста с лактулозой, по показаниям проводились гепатобилисцинтиграфия, МРТ, МРХПГ, МСКТ.

### Результаты исследования

Анализ клинических проявлений после холецистэктомии показал наличие абдоминальной боли у 53,4% (n=351) больных, причины которых представлены в табл. 1.

Таблица 1

Структура патологии органов пищеварения у больных после холецистэктомии

Патология	%	n	Данные литературы, %
<b>Функциональные нарушения сфинктера Одди (ПХЭС)</b>	<b>15,2</b>	<b>100</b>	<b>5-30</b>
1.1. Гипофункция	11,6	76	
1.2. Спазм	3,6	24	
<b>Обострение или прогрессирование заболеваний органов гастродуоденальной и/или гепатопанкреатобилиарной зоны, имевших место до операции</b>	<b>33,1</b>	<b>187</b>	<b>64,1</b>
2.1. Хронический гастродуоденит, в том числе с ДГР	18,5	105	35,3
2.2. ГЭРБ	1,2	7	21,6
2.3. Язвенная болезнь	6,7	38	23,6
2.4. Папиллит	2,3	13	9,7
2.5. Хронический панкреатит	1,8	10	26,9
2.6. Хронический гепатит	0,7	4	-
2.7. Образование фатерова соска	0,2	1	10,3
2.8. Рак терминального отдела холедоха	0,9	5	11,8
2.9. Парафатеральный дивертикул	0,4	2	4-5
2.10. Рак поджелудочной железы	0,4	2	8-10
<b>Органическая патология органов гепатобилиарной зоны вследствие холецистэктомии</b>	<b>9,7</b>	<b>64</b>	<b>29,8-70,1</b>
3.1. Резидуальный холедохолитиаз	4,7	31	5-20
3.2. Стриктуры (стенозы, замазкообразная желчь) желчных протоков и желчеотводящих анастомозов	3,9	26	6,5-20
3.3. Избыточная культя пузырного протока	0,4	3	0,1-1,9
3.4. Псевдокиста холедоха	0,2	1	-
3.5. Абсцесс печени	0,2	1	3,2-5,6
3.6. Холангит	0,3	2	12,6-22,6

## I. Результаты изучения функциональных нарушений сфинктера Одди.

Результаты исследования представлены на рис. 1.

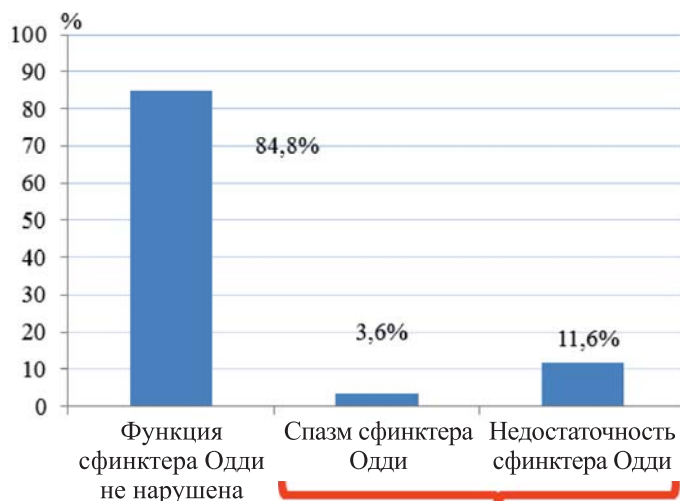


Рис. 1. Результаты изучения функции СО по данным УЗИ.



Рис. 2. Больная Д., 62 лет. ЖКБ (холецистэктомия). УЗ-признаки дуоденостаза: расширение просвета двенадцатиперстной кишки до 24 мм (норма 20 мм).

Так, функциональные нарушения диагностированы у 15,2% ( $n=100$ ) больных: гипофункция СО (или недостаточность) - у 11,6% ( $n=76$ ) больных, спазм СО - у 3,6% ( $n=24$ ). Наши данные согласуются с результатами других исследований, согласно которым общий риск их развития составляет 5-30% после холецистэктомии [21, 22].

Анализ факторов риска показал, что, кроме самой операции, факторами риска явились СИБР - у 12,5% больных, дуоденостаз - у 1,1%. Клинические примеры представлены на рис. 2, 3.

## II. Дооперационные заболевания органов гастродуоденальной и/или гепатопанкреатобилиарной зоны.

Проведенный нами анализ показал, что до операции у обследованных больных имела место следующая патология органов пищеварения: хронический гастродуоденит (в том числе с ДГР) - у 18,5% ( $n=105$ ) больных, ГЭРБ - у 1,2% ( $n=7$ ), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки - у 6,7% ( $n=38$ ), папиллит - у 2,3% ( $n=13$ ), хронический панкреатит - у 1,8% ( $n=10$ ), хронический гепатит - у 0,7% ( $n=4$ ), образование фатерова соска - у 0,2% ( $n=1$ ), рак терминального отдела холедоха - у 0,9% ( $n=5$ ), парафатеральный дивертикул - у 0,4% ( $n=2$ ), рак поджелудочной железы - у 0,4% ( $n=2$ ) (см. рис. 4, 5).

Полученные нами данные не противоречат результатам ряда исследований, согласно которым [34] частота патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта после ХЭ составляет 30-86%.

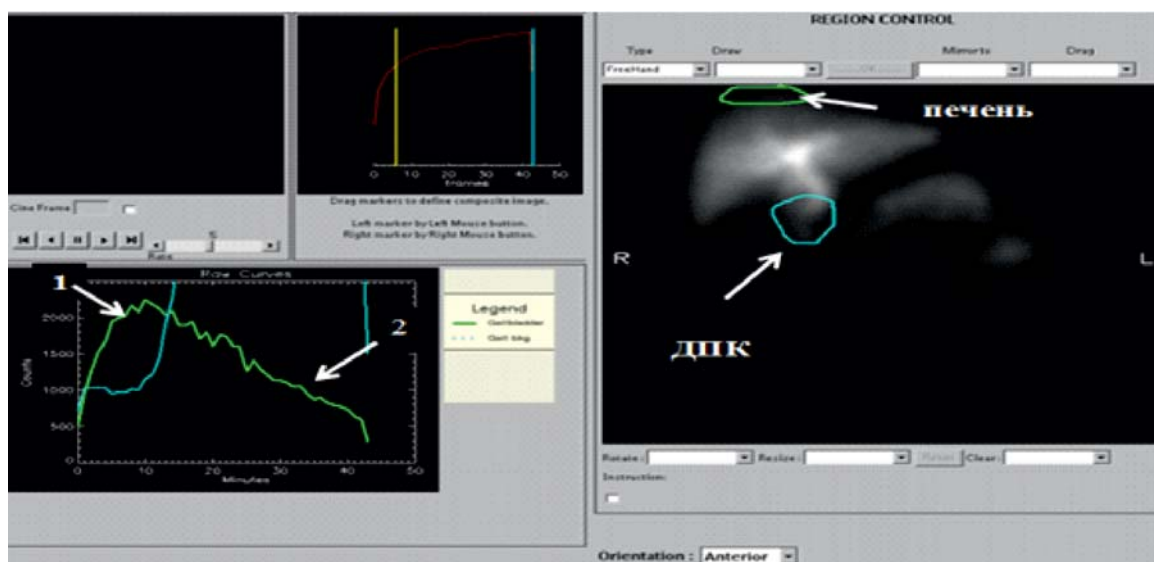


Рис. 3. Больная Д., 62 лет. ЖКБ (холецистэктомия). По данным динамической гепатобилисцинтиграфии с  $Tc^{99m}$ -бромезидой секреторно-выделительная функция печени не нарушена. Общий желчный проток визуализируется на 8-й минуте без задержки препарата (ОЖП, стрелка 1). Кривая области двенадцатиперстной кишки отражает задержку радиофармпрепарата (РФП), что свидетельствует о дуоденостазе (стрелка 2).

Таблица 2

Клинические проявления у больных с органической патологией после холецистэктомии (n=64)

Симптомы	n	%
Боль в правом подреберье	54	84,4
Боль в эпигастрии (в обоих подреберьях)	7	10,9
Боль в левом подреберье	3	4,7
Механическая желтуха	26	40,6
Гипертермия	19	29,7
Кожный зуд	14	21,9
Желудочная диспепсия Тошнота, рвота Отрыжка Горечь во рту	58 16 18 24	90,6 25,0 28,1 37,5
Кишечная диспепсия Запор Диарея Метеоризм	48 8 5 35	75,0 12,5 7,8 54,7

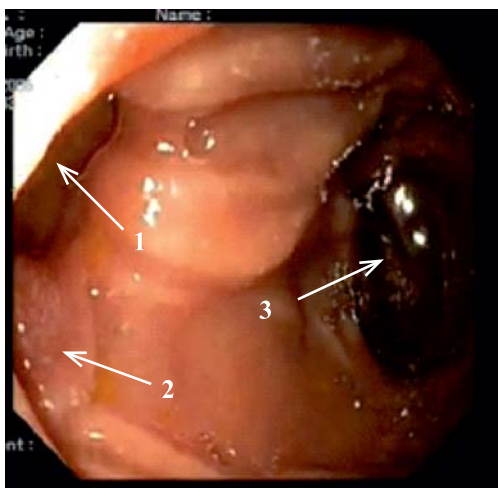


Рис. 4. Больной М., 68 лет. ЖКБ (холецистэктомия). Эзофагогастродуоденоскопия. Парапапиллярный дивертикул (1). Фатеров сосок (2). Просвет двенадцатиперстной кишки (3).

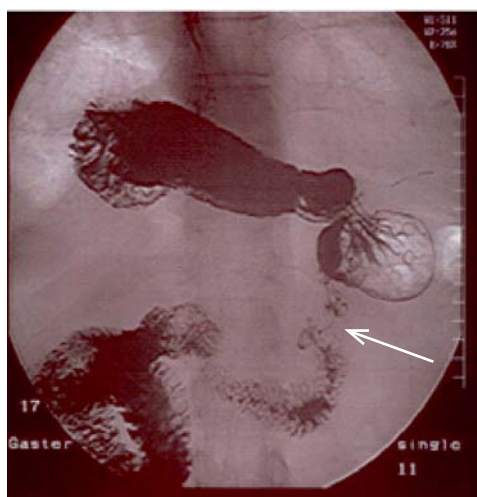


Рис. 5. Больной М., 69 лет. ЖКБ (холецистэктомия). Рентгенологическая картина дивертикулов двенадцатиперстной кишки.

III. Органическая патология органов гепатобилиарной зоны вследствие холецистэктомии была диагностирована у 9,7% (n=64) больных.

Анализ клинических проявлений в группе больных с органической патологией представлен в табл. 2. Из них боль преимущественно в правом подреберье беспокоила 84,4% (n=54) больных, в левом подреберье - 4,7% (n=3), в обоих подреберьях (эпигастрии) - 10,9% (n=7), признаки желудочной диспепсии были установлены у 90,6% (n=58), кишечной - у 75,0% (n=48), эпизоды повышения температуры тела отмечали 29,7% (n=19) больных и т.д.

В структуре органической патологии билиарного тракта наиболее частой причиной нарушения желчеоттока были: резидуальный холедохолитиаз - 4,7% (n=31), стриктуры (стенозы) желчных протоков и желчеотводящих анастомозов - 3,9% (n=26). Остальные причины хирургической патологии распределялись следующим образом: стенозирующий папил-

лит - 1,1% (n=7), замазкообразная желчь в просвете общего желчного протока - 0,6% (n=4), избыточная культя пузырного протока - 0,4% (n=3) (см.рис. 6-9).

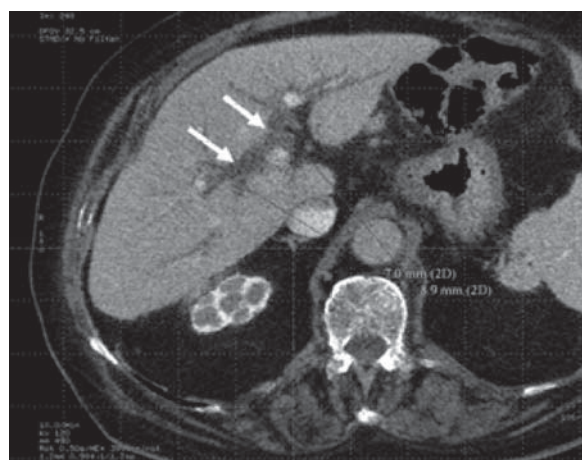


Рис. 6. Больной С., 84 лет. ЖКБ (холецистэктомия). Холедохолитиаз. КТ с внутривенным контрастным усилением. Расширены правый (диаметр 7 мм) и левый (диаметр 8,9 мм) печеночные протоки (стрелки).

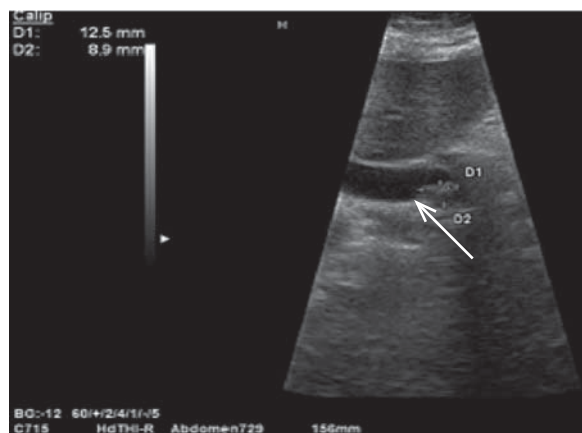
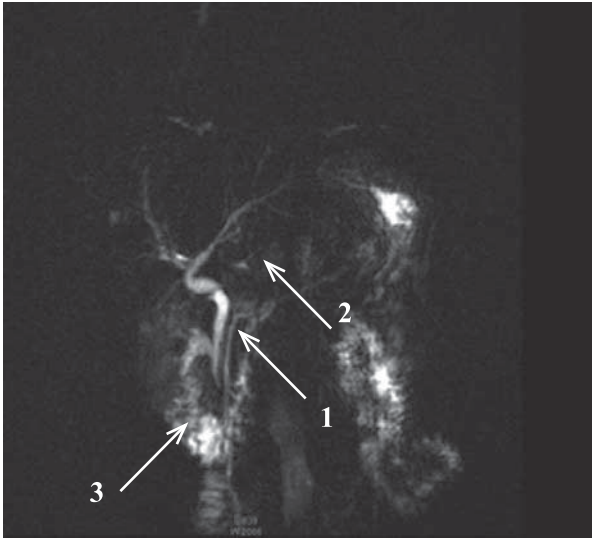
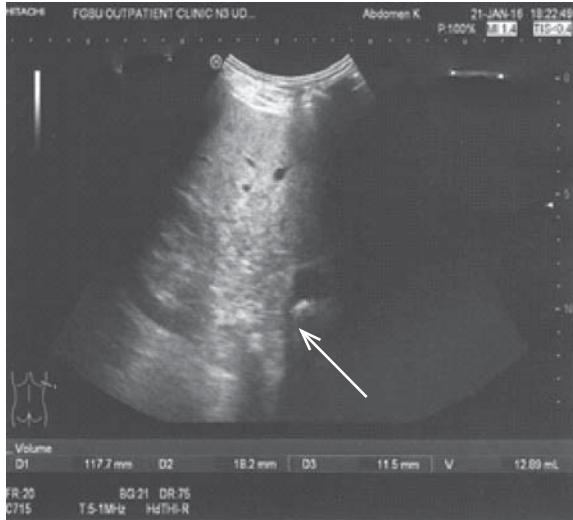


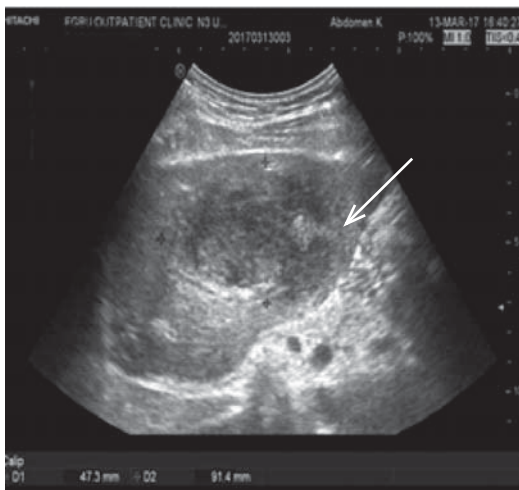
Рис. 7. Больной М., 78 лет. ЖКБ (холецистэктомия). Ультразвуковая картина холедохолитиаза (стрелка).



**Рис. 8.** Больная М., 56 лет. ЖКБ (холецистэктомия). МРТ-холангиопанкреатография. МР-признаки расширения общего желчного протока более 10 мм (стрелка 1). Вирсунгов проток (стрелка 2) не расширен. Двенадцатиперстная кишка (стрелка 3).



**Рис. 9.** Больной К., 73 лет. ЖКБ (холецистэктомия). УЗ-признаки конкремента (стрелка) длинной, избыточной (>2 см) культя пузырного протока.



**Рис. 10 (а, б).** Больной В., 75 лет. ЖКБ (холецистэктомия). Ультразвуковые признаки абсцесса печени (результат неадекватной санации).

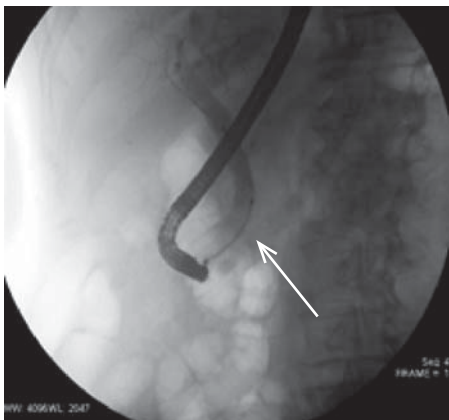
**Холангит** был установлен у 0,3% ( $n=2$ ) больных (рис. 9), у одного развился абсцесс печени (см. рис. 10, а, б).

Наши данные (см. табл. 1) подтверждают ряд исследований [35], свидетельствующих о частоте резидуального холедохолитиаза 5-20%, стриктур желчных протоков и желчеотводящих анастомозов 6,5-20%, избыточной культя пузырного протока 0,1-1,9%.

**IV. Повторные оперативные вмешательства - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)** потребовалась в 8,9% ( $n=59$ ) случаев, эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) - в 9,3% ( $n=53$ ), холедохолитотомия - в 5,5% ( $n=31$ ), стентирование (рис. 11) желчных протоков - в 0,9% ( $n=5$ ), наложение холедоходуоденоанастомоза - в 0,4% ( $n=2$ ), холедохоентоанастомоза - в 0,4% ( $n=2$ ), холедохоеюностомия - в 0,2% ( $n=1$ ), бигепатикоеюноанастомоз - в 0,2% ( $n=1$ ). ЭРХПГ, ЭПСТ, литоэкстракция повторно выполнена 16,6% ( $n=11$ ) больным в связи со стенозом и/или резидуальным холедохолитиазом (рис. 11).

В раннем послеоперационном периоде **осложнения со стороны троакарной раны** (серома, нагноение) установлены у 5 (0,8%) больных, гематома ложа желчного пузыря - у 4 (0,7%), тромбоз поверхностной вены - у 4 больных (0,7%), послеоперационные осложнения со стороны дыхательной системы имели место у 5 (0,9%) больных (см. табл. 3).

Хирургические осложнения после лапароскопической холецистэктомии (ЛСК) составили 3,3%, лапаротомии минимальным доступом (МЛ) - 0,2%, лапаротомии общим доступом (ЛТ) - 0,4%, эндоскопической папиллосфинктеротомии и лапароскопической холецистэктомии



**Рис. 11. Больной Г., 82 лет. ЖКБ (холецистэктомия). Холедохолитиаз. Механическая желтуха. ЭРХПГ, установка стента.**

ванием заболеваний органов гастродуоденальной и/или гепатопанкреатобилиарной зоны, выявленных до операции.

Органическая патология, развившаяся после холецистэктомии, имела место у 9,7% больных.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде развились у 2,5% больных со стороны троакарной раны, у 1,6% больных со стороны сосудистой и дыхательной систем.

### Литература

1. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Патогенетическая коррекция билиарной боли при постхолецистэктомическом синдроме и дисфункции сфинктера Одди. *Сучасна гастроэнтерологія*. 2012; 6 (68): 81-91. [Zvyagintseva T.D., Chernobai A.I. Pathogenetic correction of biliary pain before post-cholecystectomy syndrome and dysfunction of sphincter of Oddi. *Gastroenterology of Suchasna* 2012;6(68): 81-91. In Russian].

**Таблица 3**

**Частота встречаемости осложнений в ранний послеоперационный период после холецистэктомии**

Характер осложнения	После оперативного вмешательства							
	ЛСК		МЛ		ЛТ		ЭПСТ и ЛХЭ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Хирургические осложнения</b>								
Серома послеоперационной раны	4	0,7	1	0,2	1	0,2	-	-
Нагноение послеоперационной раны	1	0,1	-	-	1	0,2	-	-
Гематома ложа желчного пузыря	4	0,7						
Подтекание желчи по контрольному дренажу	2	0,4	-	-	-	-	-	-
Панкреонекроз	2	0,4	-	-	-	-	-	-
Острый панкреатит	3	0,5	-	-	-	-	3	0,5
Абсцесс поддиафрагмального пространства	3	0,5						
<b>Всего ...</b>	<b>19</b>	<b>3,3</b>	<b>1</b>	<b>0,2</b>	<b>2</b>	<b>0,4</b>	<b>3</b>	<b>0,5</b>
<b>Осложнения со стороны сосудистой и дыхательной систем</b>								
	n	%	n	%	n	%	n	%
Тромбоз поверхностных и глубоких вен	4	0,7	-	-	-	-	-	-
Острый плеврит	1	0,2	-	-	-	-	-	-
Гидроторакс	1	0,2	-	-	-	-	-	-
Пневмония	3	0,5	-	-	1	0,2	-	-
<b>Всего ...</b>	<b>9</b>	<b>1,6</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>0,2</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Примечание: ЛСК - лапароскопия, МЛ - лапароскопия минидоступом, ЛТ - лапаротомия, ЭПСТ - эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ЛХЭ - лапароскопическая холецистэктомия.

- 0,5% от общего количества выполненных холецистэктомий (n=657).

### Заключение

Таким образом, рецидивирующие абдоминальные боли у лиц, перенесших холецистэктомию, в 15,2% случаев были связаны с постхолецистэктомическим синдромом (дисфункция сфинктера Одди); в 33,1% - с обострением или прогрессиру-

2. Минушкин О.Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога. *Лечащий врач*. 2015; 2: 40-47. [Minushkin O.N. Syndrome after cholecystectomy in the practice of therapist and gastroenterologist. *Treating Doctor*. 2015; 2: 40-47. In Russian].

3. Cameron IC, Chadwick C, Phillips J, Johnson AG. Management of acute cholecystitis in UK hospitals: time for a change. *Postgrad Med J*. 2004; 80: 292-294.

4. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Рыбаков Г.С., Халидов О.Х., Абиди М.Х., Абдурахманов М.У. Хирургическая тактика при остром холецистите и холедохолитиазе, осложненном механической желтухой, у больных пожилого и старческого возраста. *Анналы хирургич. гепатологии*. 2008;3: 15-19. [Briskin B.S., Dibirov M.D., Ribakov G.S., Khalidov, O.H., Abidi M.H., Abdurakhmanov M.U. Surgical technique in acute cholecystitis and choledocholithiasis, complicated mechanical jaundice in aged patients. *Annals of Surgical Hepatology*. 2008; 3: 15-19. In Russian].

5. Ковалев А.И., Соколов А.А., Аккуратова А.Ю. Постхолецистэктомический синдром: причины и тактика хирургического лечения. *Новосты хирургии*. 2011; 19(1): 16 – 21. [Kovalev A.I., Sokolov A.A., Akkuratova A.Y. Post-cholecystectomy syndrome: etiology and tactics of surgical treatment. *Surgical News*. 2011; 19(1): 20-21. In Russian].

6. Осипенко М.Ф., Волошина Н.Б., Литвинова Н.В. Последствия оперативного лечения желчнокаменной болезни. *Практическая медицина*. 2012; 3: 38-43. [Osipenko M.F., Voloshina N.V., Litvinova N.V. The consequences of surgical treatment of gallstone disease. *Practical medicine and gastroenterology*. 2012; 3:38-43. In Russian].

7. Макарова Ю.В., Литвинова Н.В., Осипенко М.Ф., Во-лошина Н.Б. Гастроэнтерологические симптомы и качество жизни пациентов в отдаленный период после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. Доказательная гастроэнтерология. 2014; 4: 3-7. [Makarova Y.V., Litvinova N.V., Osipenko M.F., Voloshina N.B. Gastroenterological symptoms and quality of life of patients in the long-term after cholecystectomy for gallstone disease. *Diagnostic Gastroenterology*. 2014; 4: 3-7. In Russian].
8. Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Сравнительное исследование качества жизни у больных желчнокаменной болезнью и постхолецистэктомическим синдромом. Материалы 5-го Славяно-Балтийского научного форума, Санкт-Петербург. Гастро. 2003; 2 (3): 903. [Lazebnik L.B., Kopaneva M.I., Ezhova T.B. Comparative investigation of quality of life of patients with gall stone disease and post-cholecystectomy syndrome. *Materials of 5th Slavic-Baltic Scientific Forum, Saint-Petersburg. Gastro*. 2003; 2 (3): 93. In Russian].
9. Хохлачева Н.А., Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Васильева И.В., Суфиянов В.Г. Влияет ли холецистэктомия на литогенность желчи при желчнокаменной болезни? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 4:11-13. [Khokhlacheva N.A., Vakhrushev Y.M., Gorbunov A.Y., Vasilyeva I.V., Sufyanov V.G. Does cholecystectomy have an effect on treatment in gall stone disease? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012; 4: 11-13. In Russian].
10. Быстровская Е.В., Ильченко А.А. Отдаленные результаты холецистэктомии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 5: 23-27 [Bystrovskaya E.V., Ichenko A.A. Far reaching results of cholecystectomy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008; 5: 23-27. In Russian].
11. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. М.: ООО «МИА»; 2011. 152 с. [Ichenko A.A. Diseases of the gall bladder and bile ducts. Moscow: ООО «МИА»; 2011. p. 152. In Russian].
12. Чарышкин А.Л., Бадеян В.А., Бикбаева К.И. Результаты холецистэктомии в отдаленном послеоперационном периоде. Сибирский медицинский журнал. 2011; 107(8): 32-34 [Charishkin A.L., Vadeyan V.A., Bikbaeva K.I. Results of cholecystectomy in the long post-operative period. *Siberian Medical Journal*. 2011; 107 (8): 32-34. In Russian].
13. Glasgow RE, Mulvilill SJ. Treatment of gallstone disease. In: Feldman M, Friedman LS., Brandt LJ, editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver diseases, 8th edn. Philadelphia. PA: Saunders*. 2006; 1419-1437.
14. Огородник П.В., Дейниченко А.Г. Постхолецистэктомический синдром: мировой опыт и современные представления. Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. 2014; 4: 5-6 [Ogorodnik P.V., Deinichenko A.G. Post-cholecystectomy syndrome: experience of the world and current opinion. *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; 4: 5-6. In Russian].
15. Кучерявый Ю.А., Селезнева Э.Я., Котовский А.Е., Погромов А.П., Цуканов В.В., Абдулхаков С.Р. и др. Состояние после холецистэктомии: хирург, терапевт, пациент. Отчет экспертного совета по вопросам постхолецистэктомических расстройств. Фарматека. 2013; 20: 64-70 [Kucheryavyy Y.A., Selezneva E.Y., Kotovskiy A.E., Pogromov A.P., Tsukanov V.V., Abdulkhakov S.R. et al. Condition after cholecystectomy: surgeon, therapist, patient. *Expert opinion. Pharmateca*. 2013; 20: 64-70. In Russian].
16. Ткач С.М. Самое ожидаемое событие года в гастроэнтерологии: Римские критерии IV функциональных гастро-интестинальных расстройств. Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. 2016; 2 (40): 24-26. [Tkach S.M. Most awaited event of the year in gastroenterology: Rim's criteria IV for functionalgastro-intestinal reconstruction. *Gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016; 40 (2): 24-26. In Russian].
17. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. 1999; 45 (2): 5.
18. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006; 130(5): 1377-1390. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008
19. Hall TC, Dennison AR, Garcea G. The diagnosis and management of Sphincter of Oddi dysfunction: a systematic review. *Langenbecks. Arch. Surgery*. 2012; 397(6): 889-898. doi: 10.1007/s00423-012-0971-3.
20. Lyons H, Hagglund KH, Smadi Y. Outcomes after laparoscopic cholecystectomy in children with biliary dyskinesia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2011;21(3): 175-178. doi: 10.1097/SLE.0b013e31821db7b2.
21. Минушкин О.Н., Гусева Л.В., Бурдина Е.Г., Васильченко С.А., Гурова Н.Ю., Кононова Т.Н. Больные после удаления желчного пузыря. Всегда ли это постхолецистэктомический синдром? Медицинский совет. Гастроэнтерология. 2016; 14: 122-128. [Minushkin O.N., Guseva L.V., Burdina E.G., Vasilchenko S.A., Gusova N.Y., Kononova T.N. Patients after extraction of gall bladder. Is it always post-cholecystectomy syndrome? *Medical Advice in Gastroenterology*. 2016; 14: 122-128. In Russian].
22. Ильченко А.А., Постхолецистэктомический синдром: всегда ли мы его диагностируем в полном объеме и проводим адекватную терапию? Трудный пациент. 2008;12: 38-42. [Ichenko A.A. Post-cholecystectomy syndrome: Are we diagnosing it completely and providing adequate therapy. *Difficult Patient*. 2008; 12: 38-42. In Russian].
23. McNally MA, Locke GR. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population- based cohort study. *Aliment Pharmacology Therapy*. 2008; 28(3):334-343.
24. Aprea G, Canfora A, Ferronetti A, Giugliano A, Guida F, Braun A et al. Morpho-functional gastric pre- and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease. *BMC Surgery*. 2012; 12(1): 5. doi: 10.1186/1471-2482-12-S1-S5.
25. Лимончиков С.В., Кононенко С.Н., Ерофеева Т.А., Мкртумян А.М. Оптимизация диагностического и лечебного алгоритма при механической желтухе. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2011; 4: 10-14. [Limonchikov S.V., Kononenko S.N., Yerofeeva T.A., Mkrtyunyan A.M. Optimisation of diagnostic and treatment algorithms before mechanical jaundice. *Kremlin Medicine Journal*. 2011; 4: 10-14. In Russian].
26. Шаповальянц С.Г., Мыльников А.Г., Паньков А.Г., Никонов А.А., Ардасенов Т.Б., Веселова В.С. Рецидивный холедохолитиаз: диагностика, профилактика и лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 4: 32-38. [Shapovalyants S.G., Mylnikov A.G., Pankov A.G., Nikonov A.A., Ardasenov T.B., Veselova V.S. Recurrent choledocholithiasis. Diagnosis, prevention and treatment. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2012; 4: 32-38. In Russian].
27. Быстровская Е.В., Ильченко А.А. Патогенетические и диагностические аспекты постхолецистэктомического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; 3: 69-80. [Bystrovskaya E.V., Ichenko A.A. Pathogenic and diagnostic aspects of post-cholecystectomy syndrome. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2011; 3: 69-80. In Russian].
28. Vitale GC, Tran TC, Davis BR, Vitale M, Vitale D, Larson G. Endoscopic management of post-cholecystectomy bile duct strictures. *J. Am. Coll Surgery*. 2008; 206(5): 918-923. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.01.064.
29. Wojtun S, Gil J, Zysko B. The use of endoscopic method in treatment of strictures of biliary tree. *Pol Merkur Lekarski*. 2007;22(131): 477-481.
30. Суздальцев И.В., Золотухин Г.Ф., Архипов О.И. Постхолецистэктомический синдром: причины, факторы риска, современные методы диагностики и лечения. М.: АНМИ; 2003.

118 с. [Suzdaltsev I.V., Zolotukhin T.F., Arkhipov O.I. Post-cholecystectomy syndrome: causes, risk factors, current methods of diagnosis and treatment. Moscow: ANMI. 2003. p. 118. In Russian].

31. Волков Ю.М., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Орлов С.А., Волков Д.Ю. Варианты хирургического лечения холецистолитиаза. *Врач-аспирант*. 2012;4(53): 118-123. [Volkov Y.M., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Orlov SA, Volkov DY. Variants of surgical treatment of choledocholithiasis. *Doctor Aspirant*. 2012; 53(4): 118-123. In Russian].

32. Леонтьев А.С., Короткевич А.Г., Репникова Р.В., Краснов О.К., Мерзляков М.В., Староверов Н.К. Оценка влияния оперативного доступа на структуру и частоту отдаленных осложнений холецистэктомии. *Медицина в Кузбассе*. 2014; 13: 32-36. [Leontiev A.S., Korotkevich A.G., Repnikova R.V., Krasnov O.K., Merzlyakov M.V., Staroverov N.K. Value of effect of operative approach on structure and frequency of individual complications of cholecystectomy. *Medicine in Kuzbass*. 2014; 13: 32-36. In Russian].

33. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в 2-х томах. М.: Видар;1996. 1: 33 с.

[Mitkov V.V. Clinical recommendations for ultrasound diagnosis in second volume. Moscow: Vidar; 1996 (1).p. 33. In Russian].

34. Козлова И.В., Граушкина Е.В., Волков С.В. Клинико-функциональные и структурные нарушения гастродуоденальной зоны после холецистэктомии. *Врач*. 2010; 9: 72-76. [Kozlova I.V., Graushkina E.V., Volkov S.V. Clinico-functional and structural destruction of gastro-duodenal zone after cholecystectomy. *Doctor*. 2010; 9: 72-76. In Russian].

35. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. ГЕОТАР-МЕД; 2001. 264 с. [Leishner U. Practical recommendations for diseases of the bile ducts. Geotar - Med. 2001; 264. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author  
Гусева Лариса Викторовна /Guseva Larisa  
larochka\_v@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

## Практическое применение современных рекомендаций по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков, А.М. Чеботарева  
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## The practical application of modern guidelines for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis

O.N. Minushkin, L.V. Maslovsky, A.E. Evsikov, A.M. Chebotareva  
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

В статье представлен обзор современных европейских и отечественных рекомендаций по диагностике и ведению внешнесекреторной недостаточности у больных хроническим панкреатитом. Результаты собственных сравнительных исследований по лечению внешнесекреторной недостаточности у 55 больных хроническим панкреатитом адекватными и низкими дозами подтверждают целесообразность использования рекомендованных доз современных микрокапсулированных полиферментных препаратов, так как при этом наблюдается не только редукция клинической картины, но и нормализация нутритивного статуса пациентов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что оптимальным способом оценки эффективности ЗФТ является нормализация антропометрических и биохимических параметров нутритивного статуса.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, нутритивный статус, лечение.

### Abstract

The article presents an overview of current European and Russian guidelines of the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis. The results of our own comparative studies on the treatment of pancreatic enzyme insufficiency in 55 patients treated with enzyme replacement therapy with adequate and low doses confirm the advisability of using the recommended doses of enzyme replacement therapy (ERT) (micronized polyenzyme drugs), since not only the reduction of the clinical signs are observed, but also the normalization of the nutritional status. The results of the study indicate that the optimal way to assess the effectiveness of the ERT is to normalize the anthropometric and biochemical parameters of the nutritional status.

**Key words:** chronic pancreatitis; exocrine pancreatic insufficiency; nutritional status; treatment.

*Ссылка для цитирования: Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Евсиков А.Е., Чеботарева А.М. Практическое применение современных рекомендаций по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 32-36.*

В феврале 2017 г. были представлены положения Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита. Целями этого согласительного документа, подготовленного по инициативе Российского «Панкреатологического клуба», явились выявление и консолидация мнений ведущих отечественных специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, педиатров) по актуальным вопросам диагностики и лечения хронического панкреатита (ХП) [1].

В марте 2017 г. также были опубликованы панъевропейские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита, основанные

на принципах доказательной медицины. К участию в их разработке, которая длилась три года, были привлечены ведущие специалисты из разных стран Европы. Двенадцать междисциплинарных групп представили систематические обзоры научной литературы по вопросам этиологии ХП, инструментальной диагностики с помощью методов визуализации, диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ), хирургического, медикаментозного и эндоскопического лечения; лечения псевдокист поджелудочной железы, панкреатической боли, мальнутриции и питания, панкреатогенного са-



харного диабета, естественного течения болезни и качеству жизни [2].

Следует отметить, что и те, и другие рекомендации, построенные на основании современных научных данных, близки по основным положениям. Так, в разделе Российского консенсуса, посвященного диагностике ВСНПЖ, даны следующие рекомендации:

1. В клинической практике для выявления ВСНПЖ следует использовать определение панкреатической эластазы в кале, потому что этот тест наиболее доступен.

2. После постановки диагноза ХП следует провести исследование экзокринной функции ПЖ.

3. Прогрессирование или появление новых симптомов, которые могут быть связаны с ЭНПЖ, являются основанием для повторного исследования ее экзокринной функции, если предыдущие данные не отличались от нормы.

4. У больных сахарным диабетом повышен риск развития ВСНПЖ, поэтому при наличии клинических признаков следует провести функциональные тесты.

Европейские рекомендации, отвечая на вопрос: «Какой анализ/исследование показаны для диагностики ВСНПЖ в клинической практике?», указывают следующее:

«В клинических условиях необходимо проводить неинвазивное функциональное исследование ПЖ. Анализ на фекальную эластазу-1 (ФЭ-1) является широко доступным, а дыхательный тест с использованием <sup>13</sup>C-смешанных триглицеридов (<sup>13</sup>C-СТГ-ДТ) представляется альтернативным вариантом обследования. Применение МРХПГ с секретинном может также использоваться в качестве метода диагностики ВСНПЖ, однако данная методика обеспечивает только полуколичественные данные». Таким образом, на первые позиции в диагностике ВСНПЖ в повседневной практике выдвигается определение панкреатической эластазы в кале.

Подходы к медикаментозной коррекции ВСНПЖ также практически идентичны: показанием к проведению заместительной ферментной терапии (ЗФТ) являются клинические симптомы или лабораторные признаки мальабсорбции. Для выявления признаков мальнутриции рекомендуется провести соответствующую оценку питания. Классическим показанием для ЗФТ считается стеаторея с экскрецией жира с калом на уровне > 15 г/день. Однако количественное определение жиров в кале часто не проводится. Поэтому показаниями к ЗФТ также являются патологические результаты функционального исследования ПЖ в сочетании с клиническими признаками мальабсорбции или антропометрическими и (или) биохимическими признаками мальнутриции. К таким признакам относят: потерю массы тела, диа-

рею, выраженный метеоризм, а также боли в животе. Низкие значения наиболее распространенных маркеров нутритивной недостаточности (жирорастворимые витамины, преальбумин, ретинолсвязывающий белок и магний) также являются показанием к назначению ЗФТ. В качестве других параметров клинической оценки нутритивного статуса могут быть использованы: масса тела, ИМТ, окружность плеча, холестерин, уровень лимфоцитов, мышечная сила кисти (сжатие в кулак), симптомы специфического нутритивного дефицита (выпадение волос, глоссит, дерматит, парестезии).

К препаратам выбора для лечения ВСНПЖ отнесены микрокапсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размер до 2 мм. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет намного меньше. Небольшие отличия наблюдаются в отношении рекомендованной дозы липазы: по европейским рекомендациям для начальной терапии необходимо использовать 40–50 тыс. ЕД с основными приемами пищи и половину этой дозы – в промежуточный прием пищи. Отечественные рекомендации предлагают 25–40 тыс. ЕД на основной прием и 10–20 тыс. ЕД на перекусы с ремаркой, что речь идет о минимальных дозах.

Для оценки эффективности ЗФТ предлагается определение динамики симптомов, связанных с мальдигестией (стеаторея, потеря массы тела, метеоризм), и параметров нутритивного статуса пациентов (антропометрических и биохимических). В отечественных рекомендациях для оценки эффективности предлагается использовать клинические показатели: увеличение массы тела, нормализация витаминного статуса, прекращение абдоминальных симптомов. Анализ приведенных данных говорит об идентичности российских и европейских подходов как в диагностике, так и в лечении ВСНПЖ у больных ХП.

Вместе с тем обзор реальных практических рекомендаций, даваемых больным ХП с ВСНПЖ в поликлиниках или стационарах врачами разных специальностей (терапевтами, хирургами, реже – гастроэнтерологами), свидетельствует о том, что указанные выше положения о необходимых дозах полиферментных препаратов далеко не всегда соблюдаются. Нередко можно встретить рекомендации с указанием суточной дозы полиферментного препарата 30–60 тыс. ЕД по липазной активности. Бытует мнение как среди больных, так и, к сожалению, среди отдельных врачей об ухудшении работы поджелудочной железы при терапии адекватными (100–150 тыс. ЕД) дозами современных полиферментных препаратов. Другой причиной несоблюдения последних рекомендаций может выступать высокая стоимость микрокапсулированных препаратов панкреатина.

Клинико-anamnestические данные больных исследуемых групп

Показатель		1-я группа	2-я группа
Количество больных		40	15
Продолжительность заболевания, годы		4,1±7,2	2,9±3,9
Употребление алкоголя		24 (60%)	8 (53%)
Курение		18 (45%)	7 (47%)
Осложнения ХП	Вирсунгоэктазия	7 (17,5%)	8 (53%)
	Псевдокисты ПЖ	11 (27,5%)	7 (47%)
	Вирсунголитиаз	2 (5%)	2 (13%)
	Инфильтраты	2 (5%)	2 (13%)
	Фиброз ПЖ	7 (17,5%)	1 (7%)
	Кальцификация ПЖ	5 (12,5%)	3 (20%)
Этиология заболевания	Алкогольный	25 (62,5%)	7 (47%)
	Билиарный	5 (12,5%)	4 (27%)
	Идиопатический	8 (20%)	4 (27%)
	Резекция ПЖ	2 (5%)	0 (0%)
Сопутствующая патология	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	4 (10%)	0 (0%)
	Язвенная болезнь желудка	2 (5%)	0 (0%)
	Хронический алиментарный гепатит	6 (15%)	2 (13%)
	Холецистэктомия в анамнезе	7 (17,5%)	0 (0%)
	Желчнокаменная болезнь	2 (5%)	3 (20%)
	Хронический холецистит	1 (2,5%)	2 (13%)
	Сахарный диабет	8 (20%)	3 (20%)

Таблица 1

## Общая характеристика больных исследуемых групп

Показатель	1-я группа	2-я группа
Количество больных	40	15
Средний возраст, годы	54,9±13,8	54,7±14,0
Количество мужчин	24 (60%)	9 (60%)
Количество женщин	16 (40%)	6 (40%)

шкале: 1 балл – симптом отсутствует, 2 балла – выраженность симптома слабая (можно не замечать, если не думать), 3 балла – выраженность симптома умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон), 4 балла – выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон), 5 баллов – выраженность симптома очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых). Изучали клинические и биохимические анализы крови, проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Определение фекальной эластазы-1 проводилось методом иммуноферментного анализа (однократно в начале исследования). Результаты исследования со значениями выше 200 мкг/г кала считались нормальными, при значениях от 100 до 200 мкг/г кала фиксировалась умеренная степень ВСНПЖ, при значениях ниже 100 мкг/г кала – выраженная степень ВСНПЖ.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения StatSoft STATISTICA 10. Для анализа параметрических данных использовался критерий Стьюдента, для непараметрических – критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия со значениями  $p \leq 0,05$ .

Характеристики исследуемых больных представлены в табл. 2.

Оценка ряда параметров нутритивного статуса представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, достоверных различий в изучаемых параметрах нутритивного статуса до лечения не наблюдали.

Сравнение клинической эффективности представлено в табл. 4 и 5.

Из табл. 4 видно, что 2-я группа характеризуется менее выраженной динамикой практически по всем симптомам.

Интенсивность симптомов до и после лечения представлена в табл. 5.

Содержимое таблицы демонстрирует, что в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика боли, изжоги, тяжести в животе, чув-

Таблица 3

Исходные параметры нутритивного статуса больных исследуемых групп

Параметры	1-я группа	2-я группа
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,2±3,5	20,4±2,8
Гемоглобин, г/л	130,8±19,9	128,5±18,2
Абсолютное число лимфоцитов	2,14±1,3	2,0±0,7
Холестерин, ммоль/л	4,7±1,43	4,75±1,7
ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,36	1,2±0,5
Триглицериды, ммоль/л	1,34±0,73	1,4±0,6
Общий белок, г/л	70,5±8,9	63,6±16,4
Альбумин, г/л	36,1±6,7	29,8±10,3
ПТИ, %	91,7±18,6	90,5±19,0

ства быстрого насыщения, метеоризма и частоты стула, тогда как во 2-й группе наблюдалась достоверная положительная динамика только по выраженности боли.

Сравнение динамики показателей лабораторных исследований представлено в табл. 6 и 7.

Из данных, представленных в табл. 6, видно, что в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика уровня гемоглобина, относительного и абсолютного количества лимфоцитов, тогда как во 2-й группе наблюдали снижение уровня эритроцитов и лейкоцитов при повышении СОЭ.

Динамика биохимического анализа крови представлена в табл. 7.

Таким образом, в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика по всем исследуемым показателям, при этом во 2-й группе достоверной положительной динамики ни по одному из них не установлено, более того, наблюдалась тенденция к снижению таких параметров, как общий белок, альбумин и ПТИ.

**Сравнение динамики ИМТ.** В 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика ИМТ: с 22,2±3,5 до 23,0±3,2 кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,000004$ ), тогда как во 2-й группе динамики не было — с 20,4±2,8 до 20,2±3,3 кг/м<sup>2</sup>.

Таблица 4

Частота симптомов до и после лечения

Параметр	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Боль	20 (50%)	12 (30%)	8 (53%)	5 (33%)
Изжога	6 (15%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
Тошнота	4 (10%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
Отрыжка	2 (5%)	1 (2,5%)	10 (67%)	8 (53%)
Тяжесть в животе	22 (55%)	12 (30%)	3 (20%)	2 (13%)
Чувство быстрого насыщения	19 (47,5%)	10 (25%)	4 (27%)	2 (13%)
Метеоризм	29 (72,5%)	13 (32,5%)	5 (33%)	3 (20%)
Учащенный стул	20 (50%)	9 (22,5%)	0	0

Таблица 5

Интенсивность симптомов до и после лечения

Параметр	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Боль	1,8±0,8	1,2±0,4*	1,73±0,8	1,3±0,5*
Изжога	1,3±0,6	1*	1,1±0,3	1,1±0,3
Тошнота	1,1±0,2	1	1,1±0,3	1,1±0,3
Отрыжка	1,1±0,2	1,0±0,1	1,7±0,5	1,5±0,5
Тяжесть в животе	1,9±0,9	1,3±0,6*	1,26±0,6	1,15±0,4
Чувство быстрого насыщения	1,7±0,8	1,3±0,4*	1,26±0,5	1,15±0,4
Метеоризм	2,4±1,1	1,4±0,6*	1,33±0,5	1,23±0,4
Частота стула	2,1±1,2	1,3±0,6*	0,77±0,4	0,85±0,4

\* Различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ( $p \leq 0,05$ ).

Динамика клинического анализа крови

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,4±0,7	4,5±0,7	4,2±0,5	3,9±0,6*
Гемоглобин, г/л	130,85±21,7	135,0±14,9*	128,5±18,2	111,1±11,8
Тромбоциты, $10^9/л$	275,9±115,1	253,8±72,2	301,6±77,5	441,5±280,4
Лейкоциты, $10^9/л$	7,1±3,6	6,95±2,1	9,98±3,6	6,8±2,3*
Лимфоциты, %	29,2±8,7	33,4±7,6*	21,2±11,8	22,3±16,8
Абсолютное число лимфоцитов, $10^9/л$	2,14±1,3	2,6±1,1*	1,75±0,9	1,65±0,5
СОЭ, мм/ч	12,4±7,5	11,0±6,1	15,2±7,6	26,8±12,9

\* Различия достоверны (*t*-критерий для парных выборок,  $p \leq 0,05$ ).

Таблица 7

Динамика биохимического анализа крови

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Холестерин, ммоль/л	4,7±1,43	5,1±1,2*	4,75±1,7	4,8±1,6
ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,36	1,4±0,4*	1,2±0,5	1,1±0,5
Триглицериды, ммоль/л	1,34±0,73	1,47±0,7*	1,46±0,6	1,4±0,7
Общий белок, г/л	70,5±8,9	72,9±6,8*	63,6±16,4	65,1±7,7
Альбумин, г/л	36,1±6,7	40,9±5,8*	29,7±10,3	34,6±6,3
ПТИ, %	91,7±18,6	97,4±15,4*	72,6±15,9	70,0±17,1

\* Различия достоверны (*t*-критерий для парных выборок,  $p \leq 0,05$ ).

### Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что полиферментные препараты для лечения ВСНПЖ у больных ХП должны использоваться в дозах, предписанных современными рекомендациями. При этом наблюдается достоверная положительная динамика симптомов и улучшение антропометрических и биохимических маркеров нутритивной недостаточности. При лечении недостаточными дозами отмечается положительная динамика клинической картины, однако изменений в показателях, характеризующих нутритивный статус, при этом не наблюдается, что свидетельствует о низкой эффективности терапии недостаточными дозами ферментных препаратов. Несмотря на то, что исчезновение клинических признаков мальабсорбции стандартно считается самым важным критерием успеха ЗФТ, было показано, что уменьшение выраженности симптомов не всегда сочетается с нормализацией нутритивного статуса. Недавний обзор показал, что оптимальным способом оценки эффективности ЗФТ является нормализация параметров нутритивного статуса, как антропометрических, так и биохимических [3].

### Литература

1. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Тер. архив.* 2017; 89(2): 105-113 [Khatkov I.E., Mayev I.V., Bordin D.S., Kucheryavy Y.A., Abdulhakov S.R., Alekseenko S.A. et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic archive.* 2017; 89(2): 105-113. In Russian]. doi:10.17116/terarkh2017892105-113.
2. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(2): 153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
3. Lindkvist B, Phillips ME, Dominguez-Munoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol.* 2015; 15(6): 589-97. doi: 10.1016/j.pan.2015.07.001.

Для корреспонденции/Corresponding author  
Минушкин Олег Николаевич/Minushkin Oleg  
tantop@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

# Синдром избыточного бактериального роста при заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: распространенность, клиника

Т.Б. Топчий, О.Н. Минушкин, Ю.С. Скибина, В.А. Логинов, И.В. Зверков  
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in diseases of the upper gastrointestinal tract: prevalence, clinical manifestations

T.B. Topchy, O.N. Minushkin, Y.S. Skibina, A.E. Evsikov, V.A. Loginov, I.V. Zverkov  
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs. Moscow, Russia

### Аннотация

Статья посвящена проблеме синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у больных с заболеваниями органов верхнего отдела ЖКТ. Приведены актуальность изучаемой проблемы и результаты собственного исследования, посвященного изучению распространенности и клинических проявлений СИБР. Исследовано 209 больных: 1-я группа – 40 больных хроническим гастритом со сниженной кислотопродуцирующей функцией, 2-я группа – 60 больных ГЭРБ, длительно принимающих ингибиторы протонной помпы, 3-я группа – 109 больных язвенной болезнью. Наличие СИБР установлено у пациентов хроническим гастритом в 57,5%, у 61,6% пациентов ГЭРБ, длительно получавших ингибиторы протонной помпы, у 61,47% пациентов с клинически выраженной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori*. В клинических симптомах преобладает дискомфорт и умеренная боль в нижних отделах живота, метеоризм, урчание в животе и неоформленный стул. СИБР утяжеляет течение ГЭРБ, хронического гастрита и язвенной болезни, привнося или пролонгируя симптомы желудочной и кишечной диспепсии, что является поводом для проведения мероприятий, направленных на его коррекцию.

**Ключевые слова:** синдром избыточного бактериального роста, частота встречаемости СИБР, хронический гастрит, ГЭРБ, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, клинические проявления СИБР.

### Abstract

The article is devoted to the problem of the Small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) in patients with diseases of the upper gastrointestinal tract. The urgency of the studied problem and the results of own research devoted to the study of prevalence and clinical manifestations of SIBO are given. 209 patients were examined: 1 group of 40 patients with chronic gastritis, with reduced acid-producing function, 2 group-60 patients with GERD, long-term taking proton pump inhibitors, 3 group-109 patients with peptic ulcer. SIBO was found in 57.5% of patients with chronic gastritis, 61.6% of patients with GERD, long-term proton pump inhibitors, 61.47% of patients with clinically expressed gastric and duodenum ulcer, associated with chronic pylori. Clinical symptoms are dominated by discomfort and moderate pain in the lower abdomen, flatulence, rumbling in the abdomen and unformed stool. SIBO aggravates the course of GERD, chronic gastritis and peptic ulcer disease, bringing or prolonging the symptoms of gastric and intestinal dyspepsia, which is the reason for the activities aimed at its correction.

**Key words:** small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO), frequency of occurrence SIBO, chronic gastritis, GERD, peptic ulcer disease, clinical manifestations of SIBO.

*Ссылка для цитирования: Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Логинов В.А., Зверков И.В. Синдром избыточного бактериального роста при заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: распространенность, клиника. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 37-44.*

При любых заболеваниях (состояниях), сопровождающихся нарушением процессов пищеварения, всасывания, перистальтики или иммунной защиты, могут развиваться изменения микрофлоры тонкой кишки, обозначаемые как «синдром избыточного бактериального роста» (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome) - патологическое состояние, в основе которого лежит обсеменение либо проксимальных, либо дистальных отделов,

либо всей тонкой кишки свыше  $10^4$  м.к. (КОЕ) в 1 мл кишечного содержимого за счет:

- микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ (или верхних дыхательных путей);
- ретроградной транслокации микробиоты толстой кишки в дистальные отделы тонкой кишки, сопровождающейся расстройством стула и мальабсорбцией (в первую очередь жиров и витамина  $B_{12}$ ) [1–4].

Увеличение количества условно-патогенной микрофлоры в тонкой кишке выявляется у 70–95% больных с хронической патологией ЖКТ. При СИБР не только увеличивается количество, но меняется и спектр микроорганизмов со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов. У 30% здоровых людей тощая кишка в норме стерильна, у остальных — имеет низкую плотность заселения, которая увеличивается по мере приближения к ободочной кишке и только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энтеробактерии, стрептококки, бактероиды и др. [4–6].

Распространенность СИБР в популяции не изучена. Скорее всего, это связано с тем, что пациенты редко обращаются к врачу, общепринятые методы обследования не всегда способны выявить данный синдром, к тому же СИБР часто протекает бессимптомно либо проявляется исключительно неспецифическими симптомами, наличие которых может быть обусловлено основным заболеванием [2].

Частота распространенности СИБР в настоящее время среди взрослого населения остается не до конца изученной, опубликованные ранее исследования демонстрируют средние показатели выявления СИБР у 20% здоровых лиц [3–8].

Частота встречаемости СИБР у больных с патологией желудочно-кишечного тракта широко варьирует в зависимости от основного заболевания: у пациентов с ахлоргидрией различного генеза, в том числе и при длительном приеме ИПП, частота встречаемости СИБР колеблется в пределах 26–75% [1, 3, 6, 9–12]; при наличии хронической внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы СИБР встречается у 40–60% больных [1, 5, 13]; среди больных с функциональными нарушениями кишечника СИБР встречается у 39–90% больных [14–16]; у больных циррозом печени СИБР встречается в 49% случаев [5, 15, 17–19]. Частота выявления СИБР зависит и от возраста больных [5, 20, 21].

Таким образом, представленные данные показывают, что любое нарушение процессов пищеварения, всасывания, перистальтики или иммунной защиты (в 40–99% случаев) может сопровождаться изменением микрофлоры тонкой кишки [5, 17].

#### ***Клинические проявления, диагностика***

К типичным клиническим симптомам СИБР относят: боли в животе, вздутие, постоянную отрыжку и метеоризм, стеаторею, нарушение всасывания, потерю массы тела [1, 6, 15, 17]. Типичные симптомы СИБР (дискомфорт в животе, метеоризм) усиливаются через несколько минут или ча-

сов после еды [16, 21]. В пожилом возрасте СИБР чаще протекает бессимптомно [15].

Диагностировать СИБР можно, используя микробиологическое исследование аспирата содержимого двенадцатиперстной кишки или тощей кишки, что сложно, и с помощью водородного дыхательного теста (изменение концентрации водорода или метана с использованием лактулозы или глюкозы) [1, 21]. Изучение аспирата из тонкой кишки позволяет оценить микробиологический состав, однако получение образцов является трудной задачей, поэтому разработан альтернативный метод изучения СИБР — неинвазивный способ — водородный дыхательный тест (ВДТ) с лактулозой [15, 21].

До настоящего времени не разработан единый алгоритм диагностики СИБР и нет единого диагностического теста для верификации данной патологии. Диагноз ставится по совокупности данных: жалоб, анамнеза, комплексных лабораторно-инструментальных методов обследования и дополнительных методов, которые делятся на инвазивные и неинвазивные.

Инвазивный (прямой) метод основан на изучении роста микробиологической культуры в аспирате из тонкой кишки. Диагностически значимым является рост культуры более  $10^4$  КОЕ/мл или рост *E.coli* [20]. По данным российских авторов, в зависимости от вида и количества микроорганизмов в 1 мл содержимого кишки (И.В. Маев и А.А. Самсонов) выделяют 3 степени СИБР:

I — наличие увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры ( $>10^5$ - $10^6$  КОЕ/мл);

II — наличие увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ( $>10^6$  -  $10^7$  КОЕ/мл);

III — преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне  $10^9$  КОЕ/мл и более) [1–3, 17].

Неинвазивные методы диагностики СИБР — это косвенные тесты, целью которых является изучение обмена веществ микрофлоры [1, 17, 20]. ВДТ основаны на способности кишечных бактерий метаболизировать различные вещества с получением не только метаболитов, но и водорода и/или метана, которые могут быть определены в выдыхаемом воздухе [5, 18, 23, 24].

Результат теста считается положительным при повышении водорода в выдыхаемом воздухе и увеличении его в объеме через 30 мин после нагрузки с фруктозой, глюкозой, лактулозой. Они используются в качестве нагрузки в диагностике СИБР и основаны на разложении их микрофлорой и всасыванием водорода. По разным данным, проба считается положительной при повышении уровня водорода от 12 до 20 ppm [11, 23, 24]. Глюкоза полно-

стью метаболизируется в проксимальных отделах тонкой кишки. Лактулоза является синтетическим углеводом и не всасывается в тонкой кишке, что дает ей возможность достигнуть толстой кишки и начать метаболизироваться под воздействием микрофлоры, что открывает более широкие возможности для диагностики СИБР [22, 25].

**Также видовой состав микрофлоры и ее метаболиты определяются:**

- молекулярно-генетическим методом [1, 2];
- хромато-масс-спектрометрией [1, 15];
- исследованием короткоцепочечных жирных кислот [1, 15].

Важным является отсутствие противопоказаний для применения данной технологии.

Оценивая диагностику СИБР в целом, мы не должны забывать про такие базовые, скрининговые исследования, как клинический анализ крови, копрограмма - исследование нейтрального жира.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что СИБР формируется часто, он может сопровождать патологию любых отделов желудочно-кишечного тракта, что указывает на необходимость его изучения и проведения мероприятий, направленных на его профилактику и коррекцию.

### Лечение СИБР

Терапия пациентов с СИБР в первую очередь должна быть направлена на лечение основного заболевания, способствовавшего развитию СИБР [5, 21, 28]. Кроме того, должны быть проведены мероприятия, целью которых является устранение избыточного бактериального роста в тонкой кишке, восстановление нормального микробиоценоза кишечника, нормализация кишечного пищеварения. Ниже приведены основные принципы лечения СИБР [5]:

1. Диетическая коррекция:
  - использование продуктов, содержащих пищевые волокна, олигосахариды растений, культуры бактерий или другие пребиотические компоненты.
2. Лечение основной патологии:
  - коррекция моторно-секреторной функции ЖКТ;
  - лечение заболеваний органов гепатобилиарного тракта и тонуса сфинктерного аппарата;
  - лечение заболеваний поджелудочной железы (восполнение внешнесекреторной недостаточности ПЖ ферментными препаратами);
  - лечение воспалительных заболеваний кишечника (препараты 5-АСК, глюкокорти-

идные гормоны, комбинированная терапия).

3. Деконтаминация условно-патогенной флоры:

- кишечные антисептики или невсасывающиеся антибиотики широкого спектра действия – рифаксимин, системные антибактериальные средства – метранидазол, цiproфлоксацин, доксициклин, препараты лактулозы, энтеросорбция и энтеропротекция (смектит, карболен и т.д.).

4. Восстановление зубиоза (применение про- и пребиотиков, метаболитов кишечной флоры).

5. Дополнительные лечебно-профилактические мероприятия: коррекция местного и системного иммунитета [5].

**Целью нашего исследования** явилось определение частоты встречаемости СИБР, факторов риска развития СИБР и его влияния на клиническую картину у больных с заболеваниями верхних отделов ЖКТ.

**Задачи:** 1. Изучить частоту и факторы риска развития СИБР в тонкой кишке у больных хроническим гастритом со сниженной кислотообразующей функцией желудка, у больных, получающих антисекреторную терапию, и у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, с помощью водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой.

2. Оценить клиническую симптоматику СИБР и его влияние на течение заболеваний, способствующих его развитию.

3. Определить влияние эрадикационной терапии НР на СИБР в тонкой кишке.

### Материалы и методы

В ходе работы было обследовано 209 больных, рандомизированных на 3 группы: первую группу составили 40 больных [11 (27,5 %) мужчин и 29 (72,5 %) женщин, средний возраст  $69 \pm 18$  лет], страдающих хроническим гастритом – ХГ (с атрофией тела желудка) со сниженной кислотообразующей функцией.

Вторую - 60 больных ГЭРБ, находившихся под наблюдением на протяжении 18 мес [32 (53,3 %) мужчины, 28 (46,7 %) женщин, средний возраст составил  $58 \pm 12$  лет], страдающих эрозивной формой ГЭРБ, принимавших ИПП, из них 30 (50 %) человек получали пантопразол, 24 (40 %) человека – омепразол, 6 (10 %) человек – эзомепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки с достижением целевых значений рН  $4,6 \pm 0,29$  ед). Длительность приема ИПП составила  $17 \pm 6$  мес.

Третью группу - 109 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоцииро-

**Распределение больных ХГ с положительным ВДТ по степени повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе (n=23)**

Степень повышения водорода в выдыхаемом воздухе	Количество больных
1-я степень	10 (43,4%)
2-я степень	8 (34,9%)
3-я степень	5 (21,7%)

ванной с *Helicobacter pylori*: мужчин - 66 (60,55%), женщин - 43 (39,45%). Средний возраст пациентов составил 49,43 года (от 18 до 78 лет). Продолжительность заболевания: средняя продолжительность у 59 человек (54,13%) - 15,7 года (от 3 лет до 46 лет); впервые выявленная язвенная болезнь - у 50 человек (45,87%). Согласно данным по продолжительности заболевания язвенной болезнью больные были разделены на две подгруппы: пациенты с впервые выявленной ЯБ и длительно страдающие ЯБ.

Программа обследования включала в себя:

- Сбор и оценку анамнеза (длительность основного заболевания, сопутствующая патология и др.), жалоб, объективных данных.

- Анализ клинических проявлений с использованием карты-опросника.

- ЭГДС с проведением эндоскопической рН-метрии с биопсией и определением *H. pylori* и морфологическим исследованием биоптатов антрального отдела, тела желудка; БУТ.

- Водородный дыхательный тест с использованием анализатора Gastrolyzer с нагрузкой лактулозой.

Статистическую обработку изучаемых показателей производили с помощью пакета программ статистического анализа STATISTICA 7.0 for Windows 10 и Microsoft Office 2010. Для определения значимости средних значений рассчитывались *t*-критерии Стьюдента. Для оценки достоверности различий применялся альтернативный двусторонний анализ Фишера и  $\chi^2$  с поправкой Йетса для малых чисел. Различия считались значимыми при величине  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований

Нами проведено изучение частоты регистрации СИБР у больных ХГ с помощью ВДТ. Полученные данные отображены на рис. 1, из которого видно, что из 40 больных ХГ у 23 человек (57,5%) по результатам ВДТ выявлен СИБР.

Все пациенты с положительным результатом ВДТ были разделены в зависимости от степени повышения водорода в выдыхаемом воздухе. Полу-

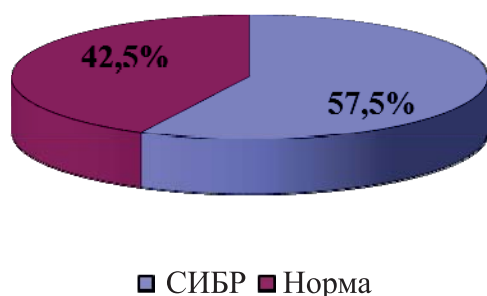


Рис. 1. Частота выявления СИБР при ВДТ у больных ХГ.

ченные данные приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, наибольшее количество пациентов ХГ с положительным ВДТ (43,4%) имели 1-ю степень повышения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе, 2-ю и 3-ю степень - 34,9% и 21,7% соответственно.

У всех пациентов было изучено состояние СОЖ для уточнения степени выраженности атрофии. В исследуемой группе преобладали пациенты с 1-й степенью атрофии - 18 (45%) человек, 2-я и 3-я степень атрофии составили 14 (35%) и 8 (20%) человек соответственно.

Мы провели оценку зависимости степени атрофии и результатов ВДТ, полученные данные изображены на рис. 2

Анализ полученных данных позволяет заключить, что степень атрофии СОЖ и угнетение кислотопродуцирующей функции желудка увеличивают степень выраженности СИБР, проявляющуюся

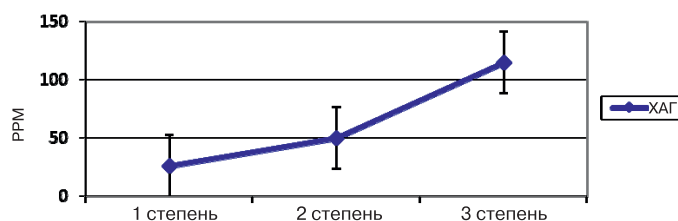


Рис. 2. Распределение больных по степени повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе в зависимости от степени атрофии СОЖ (n=23).

повышением содержания водорода в выдыхаемом воздухе.

Мы провели оценку зависимости длительности анамнеза ХГ и результатов ВДТ, полученные данные изображены на рис. 3, из которого видно, что с появлением и развитием атрофии слизистой и сни-

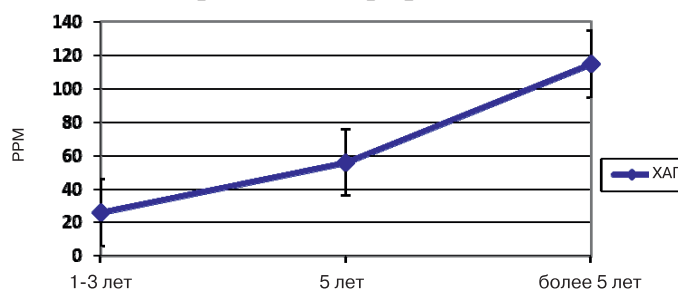


Рис. 3. Распределение больных по степени повышения уровня водорода в выдыхаемом воздухе в зависимости от длительности анамнеза ХГ (n=23).



жением кислотопродуцирующей функции частота и тяжесть СИБР нарастают.

Нами изучена частота регистрации СИБР с помощью ВДТ у больных ГЭРБ на фоне длительного приема ИПП в разные сроки терапии (табл. 2).

Установлено, что частота выявления СИБР увеличивается со временем приема ИПП с 5 (8,3%) человек на сроке приема ИПП до 6 мес до 37 (61,6%) человек на сроке приема ИПП более 12 мес.

Таблица 2

Частота регистрации СИБР у больных ГЭРБ на фоне длительного приема ИПП в разные сроки терапии ( $n=60$ )

	Срок приема ИПП		
	до 6 мес	от 6 до 12 мес	более 12 мес
Наличие СИБР	5 человек (8,3%)	13 человек* (21,7%)*	37 человек* (61,6%)

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – по сравнению показателей между группами от длительности приема ИПП.

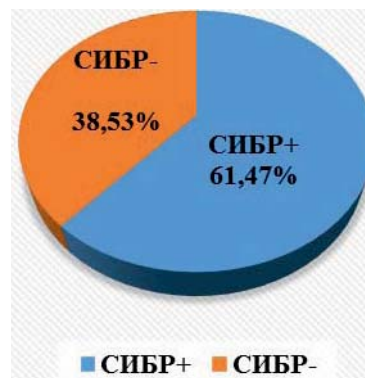
Распределение больных ГЭРБ в зависимости от степени повышения ВДТ и срока приема ИПП представлено в табл. 3.

Как видно из приведенных данных, мы отметили увеличение количества пациентов с более выраженной степенью повышения градиента водорода в выдыхаемом воздухе с увеличением срока приема ИПП.

Анализ данных, представленных в данном разделе, показывает, что увеличение длительности анамнеза и степени выраженности атрофии СОЖ у больных ХГ, а также длительный прием ИПП сопутствуют увеличению частоты и выраженности СИБР у этих категорий пациентов, что совпадает с данными литературы [27].

Нами изучена частота регистрации СИБР с помощью ВДТ у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori* (рис. 4).

Нами установлено, что из 109 больных (100%) язвенной болезнью, ассоциированной с *H. P.*, у 67 пациентов (61,47%) по результатам ВДТ выявлен СИБР.

Рис. 4. Результаты диагностики СИБР у больных ЯБ, ассоциированной с *H. P.*

Согласно исходному разделению исследуемых больных на подгруппы установлено, что:

- из 50 пациентов с впервые диагностированной язвенной болезнью СИБР выявлен у 25 человек (37,31%);

- из 59 пациентов с наличием язвенного анамнеза СИБР выявлен у 42 человек (62,69%).

Клиническая симптоматика СИБР и его влияние на течение основной патологии показали (см. рис. 5), что преобладали жалобы на вздутие живота – 60%; на диарею, дискомфорт и боли внизу живота предъявляли жалобы 45 и 30% пациентов соответственно.

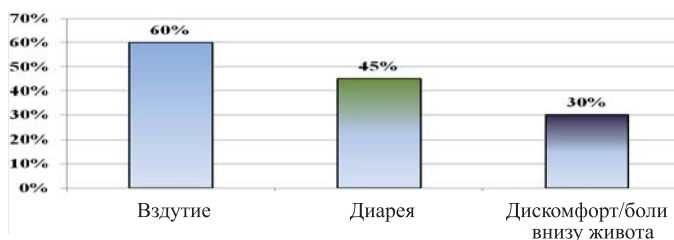


Рис. 5. Распределение больных ХГ в зависимости от предъявляемых жалоб.

Характер и частота жалоб у больных ГЭРБ в зависимости от срока приема ИПП представлены в табл. 4, из которой видно, что клинические проявления начинают фиксироваться до 6 мес, частота жалоб нарастает с увеличением времени приема ИПП.

Таблица 3

Распределение больных ГЭРБ в зависимости от степени повышения ВДТ и сроков приема ИПП ( $n=37$ )

Степень повышения ВДТ	Срок приема ИПП					
	до 6 мес		от 6 до 12 мес		более 12 мес	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1-я степень	4	10,8%	7	18,9%*	18	48,6%*
2-я степень	1	2,7%	4	10,8%*	12	32,5%*
3-я степень	-	-	2	5,4%*	7	18,9%*
Итого ...	5	13,5%	13	35,1%*	37	100%*

Примечание: \*  $p < 0,05$  – по сравнению итоговых показателей СИБР между группами от длительности приема ИПП.

Распределение больных ГЭРБ в зависимости от наличия жалоб и длительности приема ИПП ( $n=60$ )

Жалобы	Срок приема ИПП					
	до 6 мес		от 6 до 12 мес		более 12 мес	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Вздутие живота	8	4,8%	17*	28,3%	35*	58,3%
Диарея	5	8,3%	12	20%	25*	41,7%
Дискомфорт/боли в животе	7	11,7%	18*	30%	38*	63,3%

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – по сравнению показателей между группами по длительности приема ИПП.

Также нами была проанализирована интенсивность жалоб у больных ХГ с использованием шкалы ВАШ (от 0 до 10 баллов).

Выраженность симптомов по шкале ВАШ у пациентов ХГ составила: вздутие живота  $7,5 \pm 0,8$ , диарея  $6,75 \pm 0,9$ , дискомфорт/боли в животе  $4,2 \pm 0,8$ . Выраженность аналогичных жалоб у пациентов ГЭРБ на фоне длительного приема ИПП составила: 0-6 мес – вздутие живота  $1,7 \pm 0,5$ , диарея  $1,1 \pm 0,4$ , дискомфорт/боли в животе  $0,7 \pm 0,2$ ; 6-12 мес – вздутие живота  $5 \pm 1,3$ , диарея  $4,3 \pm 1,2$ , дискомфорт/боли в животе  $4 \pm 0,7$ ; более 12 мес – вздутие живота  $6,9 \pm 2,3$ , диарея  $6,9 \pm 2,1$ , дискомфорт/боли в животе  $6,1 \pm 1,9$ .

Был проведен анализ характера и частоты жалоб у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР и СИБР (рис. 6). Из 67 больных с выявленным СИБР 60 пациентов (90%) предъявляли жалобы на дискомфорт/боли в нижних отделах живота, 41 (61%) жаловался на урчание в животе, 36 (54%) – на переливание в животе, 54 человек (81%) испытывали метеоризм, у 24 (36%) был отмечен неустойчивый стул.

Всем больным ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, проводилась эрадикационная терапия по:

- стандартной схеме (89 человек): ИПП в полной дозе в течение 10 дней + 2 антибиотика (клацид 1 г в сутки и амоксициллин 2 г в сутки в течение

10 дней);

- последовательной схеме (20 человек): ИПП в полной дозе в течение 10 дней + клацид – 1 г в сутки в течение 5 дней, затем амоксициллин 2 г в сутки в течение 5 дней).

По результатам проведенной эрадикационной терапии:

- у больных с исходно установленным СИБР после эрадикации он купирован у 46 (43,12%) из 109 человек;

- у больных с исходно установленным СИБР после эрадикации он сохранился у 20 (18,35%) из 109 человек;

- у больных с исходно отсутствующим СИБР после эрадикации он развился в 28 (25,69%) из 109 наблюдений;

- у 15 (12,84%) человек с отсутствием СИБР до эрадикации после лечения СИБР также не выявлен.

**Оценка эффективности эрадикации:** у 98 человек (89,91 %) успешная эрадикация, у 11 пациентов (10,09%) после лечения был выявлен Н.Р.

Результаты анализа клинических проявлений ЯБ после эрадикационной терапии демонстрируют существенное снижение жалоб.

При повторном анализе характера и частоты жалоб у 67 пациентов с исходным СИБР после эрадикации была отмечена следующая картина: 32 пациента (48%) предъявляли жалобы на дискомфорт/боли в нижних отделах живота, 24 (36%) жалова-

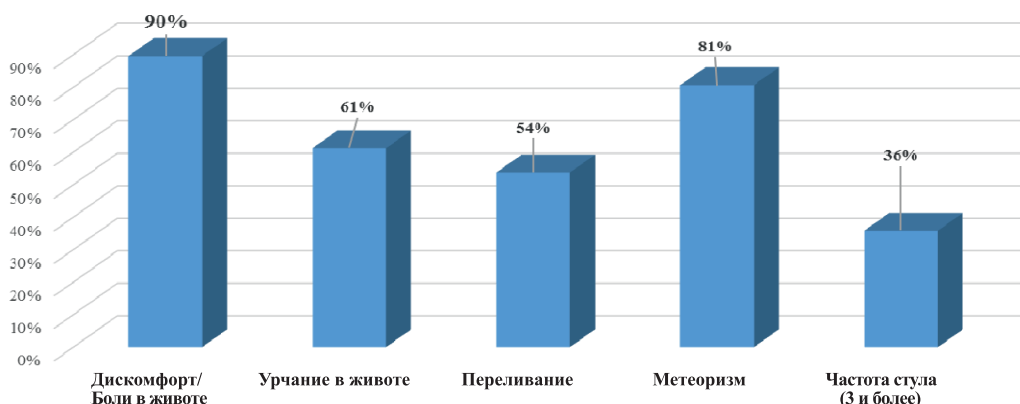


Рис. 6. Клинические проявления СИБР у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР.

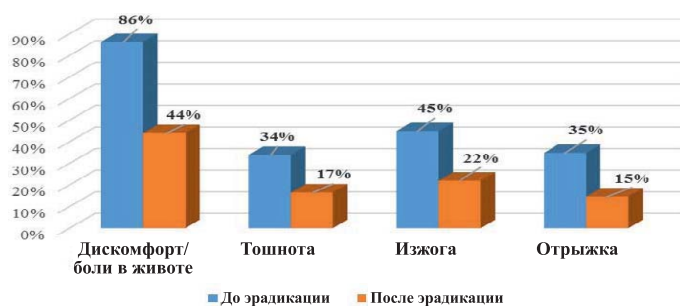


Рис. 7. Клинические проявления ЯБ двенадцатиперстной кишки до и после эрадикации Н.Р.

лись на урчание в животе, 18 (27%) – на переливание в животе, 39 человек (58%) испытывали метеоризм, у 17 (25%) был отмечен неустойчивый стул (рис. 7).

Следует отметить, что у 28 больных (25,69%) после проведенной эрадикации НР развился СИБР, ранее не диагностировавшийся. При оценке клинической картины у данной категории больных 20 пациентов (71%) предъявляли жалобы на дискомфорт/боли в нижних отделах живота, 15 (54%) жаловались на урчание в животе, 8 (29%) – на переливание в животе, 22 человек (79%) испытывали метеоризм, у 9 (32%) был отмечен неустойчивый стул (рис. 8).

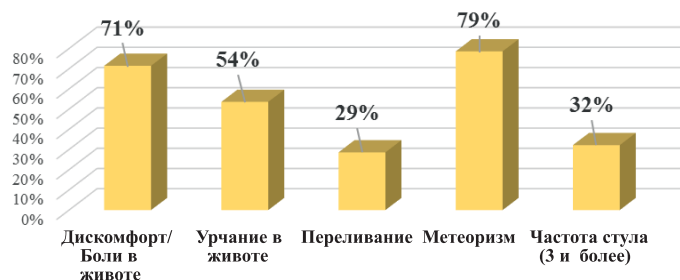


Рис. 8. Клинические проявления у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки с возникшим после эрадикации СИБР.

Таким образом, из приведенных данных видно, что во всех группах больных доминировали симптомы дискомфорта в эпигастрии, вздутия живота, диареи. У пациентов ГЭРБ на фоне приема ИПП частота и выраженность симптомов нарастали с увеличением продолжительности кислотосупрессивной терапии.

### Обсуждение

Среди больных с патологией верхнего отдела ЖКТ СИБР в среднем выявляется у 60%. Значительную роль в его развитии играет как патология верхнего отдела ЖКТ, так и использование блокаторов желудочной секреции. Подтверждением этой точки зрения является достаточно частое выявление СИБР у больных с впервые установленной язвой и у больных ГЭРБ, длительно принимающих ИПП. Этот факт заставляет поставить вопрос

о максимально коротких курсах лечения ИПП и, может быть, отказаться от профилактики обострения язвы с использованием полной дозы препаратов, сохраняя «кислотный барьер», препятствующий транслокации микробной флоры из легких в тонкую кишку. Так как СИБР утяжеляет клиническое течение заболеваний верхних отделов ЖКТ, его диагностика должна осуществляться как можно раньше, а водородный дыхательный тест должен быть введен в стандарты исследования больных ГЭРБ, хроническим гастритом и язвенной болезнью.

### Выводы

1. Наличие СИБР установлено у 57,5% пациентов с хроническим гастритом, у 61,6% пациентов, длительно получавших ингибиторы протонной помпы, у 61,47% пациентов с клинически выраженной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori*. Этот факт указывает на целесообразность проведения ранней диагностики СИБР у данной категории больных.

2. У пациентов с хроническим гастритом, больных, длительно получавших ИПП и страдающих язвенной болезнью, отмечается высокая частота жалоб, связанных с развитием СИБР.

В группе ХГ преобладали жалобы на вздутие живота – 60%; жалобы на диарею и дискомфорт и боли внизу живота предъявляли 45 и 30% пациентов соответственно. В группе больных, длительно получавших ИПП, частота регистрации жалоб зависит от длительности приема препаратов: с увеличением срока приема ИПП частота их нарастает. Жалобы на вздутие живота при приеме от 0 до 6 мес предъявляли 4,8% пациентов, 6 – 12 мес – 28,3%, более 12 мес – 58,3%. Жалобы на диарею при приеме 0 – 6 мес предъявляли 8,3%, 6 – 12 мес – 20%, более 12 мес – 41,7%. Жалобы на дискомфорт/боли в животе при приеме от 0 до 6 мес – 11,7%, от 6 до 12 мес – 30%, более 12 мес – 63,3%. В группе больных язвенной болезнью 90% пациентов предъявляли жалобы на дискомфорт/боли в нижних отделах живота, 81% – на метеоризм, 61% – на урчание в животе, 54% – на переливание в животе, 36% – на неустойчивый стул. Проведение эрадикационной терапии купирует СИБР у 69,23% больных.

3. СИБР утяжеляет течение ГЭРБ, хронического гастрита и язвенной болезни, привнося или пролонгируя симптомы желудочной и кишечной диспепсии, что является поводом для проведения мероприятий, направленных на его коррекцию.

## Литература

1. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции. *Медицинский совет*. 2016; 14: 88–95. [Ardatskaya M.D. Excessive bacterial growth syndrome in small intestine up-to-date diagnostics methods and approaches to therapeutic correction. *Medicinskiy Sovet (Medical advice)*. 2016; 14: 88-95. In Russian].
2. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка: некоторые аспекты диагностики. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 112: 30–36. [Ardatskaya M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. Syndrome of excessive bacterial growth in patients with reduced acid-producing gastric function: some diagnostics aspects. *Experimentalnaya I Klinicheskaya Gastroenterologiya (Experimental & Clinical Gastroenterology)*. 2014; 112:30–36. In Russian].
3. Логинов В.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка (клиническое значение, диагностика и лечение). Дисс. канд. мед. наук. 2015 [Loginov V.A. The bacterial overgrowth syndrome inpatients with reduced acid-producing function of the stomach (clinical significance, diagnosis and treatment) In Russian].
4. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 3 (139): 71-78. [Topchy T.B., Minushkin O.N., Skibina Y.S., Evsikov A.E. The Bacterial overgrowth syndrome in clinical practice. *Experimentalnaya I Klinicheskaya Gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology)*. 2017; 139 (3): 71–78. In Russian].
5. Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Топчий Т.Б., Львова Н.В. СИБР и язвенная болезнь: эпидемиология, влияние на клинические проявления и лечебные подходы. *Медицинский совет*. 2017; 15: 56-61. [Minushkin O.N., Skibina Y.S., Topchy T.B., Lvova N.V. SIBO And Peptic Ulcer Disease: Epidemiology, Pathogenesis, Influence On Clinical Manifestations And Therapeutic Approaches. *Medicinskiy Sovet (Medical advice)*. 2017; 15: 56-61. In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-15-56-60.
6. Singh VV, Toskes PP. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Curr. Treat. Options. Gastroenterol*. 2004; 7 (1): 19–28.
7. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. *Взгляд на проблему*. *Фарматека*. 2009; 2: 8-16 [Belousova E.A. Bacterial overgrowth syndrome in the light of the General concept of intestinal dysbiosis. Look at the problem. *Pharmateca*. 2009; 2:8-16. In Russian].
8. Chang MS, Green PH. A review of rifaximin and bacterial overgrowth in poorly responsive celiac disease. *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2012; 5 (1): 31–36. doi: 10.1177/1756283X11422264.
9. Chang MS, Minaya MT, Cheng J, Connor BA, Lewis SK, Green PH. Double-blind randomized controlled trial of rifaximin for persistent symptoms in patients with celiac disease. *Dig. Dis. Sci*. 2011; 56 (10): 2939–2946. doi: 10.1007/s10620-011-1719-6.
10. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, Herrick L, Locke GR, Harnsen WS et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011; 33 (9): 1059–1067. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04625.x.
11. Collins BS, Lin HC. Chronic abdominal pain in children is associated with high prevalence of abnormal microbial fermentation. *Dig. Dis. Sci*. 2010; 55: 124–130. doi: 10.1007/s10620-009-1026-7.
12. Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2011; 52 (4): 382–386. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181effa3b.
13. Daveson AJ, Anderson RP. Small bowel endoscopy and coeliac disease. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2012; 26 (3): 315–323. doi: 10.1016/j.bpg.2012.03.004.
14. Carrara M, Desideri S, Azzurro M, Bulighin GM, Di Piramo D, Lomonaco L et al. Small intestine bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2008; 12(3):197-202.
15. Leung Ki EL, Roduit J, Delarive J, Guyot J, Michetti P, Dorta G. Small intestine bacterial overgrowth. *Rev. Me. dicale. Suisse*. 2010; 6(233):186-188, 190–191.
16. Lisowska A, Pogorzelski A, Oracz G, Skorupa W, Cofta S, Socha J et al. Small intestine bacterial overgrowth and fat digestion and absorption in cystic fibrosis patients. *Acta. Sci. Pol. Technol. Aliment*. 2010; 9: 477–483.
17. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции. *Consilium Medicum, Гастроэнтерология*. 2012; 2: 45-49. [Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Bacterial overgrowth syndrome: definition, modern approaches to diagnosis and therapeutic correction. *Consilium Medicum, Gastroenterology*. 2012; 2:45-49. In Russian].
18. George NS, Sankineni A, Parkman HP. Small intestinal bacterial overgrowth in gastroparesis. *Dig. Dis. Sci*. 2014. 59(3):645-652. doi: 10.1007/s10620-012-2426-7.
19. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009; 29(12): 1273-1281. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03994.x.
20. Hutyra T, Iwanczak B. Bakteryjny przerost flory jelitacienkiego u dzieci Small bowel bacterial overgrowth in children *Pediatr Wspolczesna Gastroenterol. Hepatol. Zyw. Dziecka*. 2010; 12: 130–134.
21. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Frstl M, Rejchrt S, Kvetina J et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World. J. Gastroenterol*. 2010; 16 (24): 2978–2990.
22. Chandra S, Dutta U, Noor MT, Taneja N, Kochhar R et al. Endoscopic jejunal biopsy culture: a simple and effective method to study jejunal microflora. *Indian. J. Gastroenterol*. 2010; 29 (6): 226–230. doi: 10.1007/s12664-010-0072-6.
23. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basile G et al. Methodology and indications of H2 breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009; 29 (1): 1–49. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x.
24. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J.Neurogastroenterol. Motil*. 2011; 17(3): 312–317. doi: 10.5056/jnm.2011.17.3.312
25. Miazga A, Osiński M, Cichy W, Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Advances in Medical Sciences*. 2015; 60:118–124.
26. Tarnopolsky MA, Pearce E, Matteliano A, James C, Armstrong D Bacterial overgrowth syndrome in myotonic muscular dystrophy is potentially treatable. *Muscle Nerve*. 2010; 42 (6): 853–855. doi: 10.1002/mus.21787.
27. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2013; 37 (11): 1074–1083. doi: 10.1111/apt.12306.
28. Кучерявый А.Ю., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста. *РЖГГК*. 2010; 20 (5): 63-68. [Kucheryavy Y.A., Oganesyanyan T.S. Bacterial overgrowth syndrome. *RZhGGK*. 2010; 20 (5): 63-68. In Russian].
29. Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorgi F, Cuomo R, Sarnelli G et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur. J. Clin. Invest*. 2011; 41 (4): 380–386. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02419.x.

Для корреспонденции/Corresponding author  
Топчий Татьяна Борисовна/Topchy Tatianna  
tantop@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

# Роль атеросклероза непарных висцеральных ветвей брюшной аорты в развитии ишемической болезни органов пищеварения у лиц пожилого и старческого возраста

О.Ш. Ойноткинова<sup>1,2</sup>, О.М. Масленникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

## The role of atherosclerosis of unpaired visceral branches of the abdominal aorta in the development of the ischemic disease of the digestive organs in elderly patients

O.Sh. Oinotkinova<sup>1,2</sup>, O.M. Maslennikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs. Moscow, Russia,  
<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow

### Аннотация

**Цель:** изучить клинические особенности абдоминальной ишемической болезни (АИБ), обусловленной атеросклеротическим поражением брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей у лиц пожилого и старческого возраста.

**Материал и методы.** Обследовано 234 больных с атеросклеротическим стенозированием непарных висцеральных ветвей брюшной аорты, средний возраст 76,5±1,2 года. Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, цветного дуплексного сканирования, компьютерно-томографической ангиографии, верифицирован рентгеноконтрастной аортографией. Исследование состояния биоткани желудка проводилось методом двухчастотной интрагастральной импедансометрии, осуществлялась эзофагогастроуденоскопия. Оценка функционального состояния гепатоцитов, желчного пузыря, внутри- и внепеченочных желчных протоков проводилась по данным динамической сцинтиграфии печени.

**Результаты.** Представлены ишемические формы абдоминальной висцеропатии и диагностические критерии абдоминальной ишемической болезни. Показана неоднородность клинико-функциональных нарушений и морфологических изменений в желудке, печени, поджелудочной железе. Наиболее частым симптомом у обследованных больных АИБ была абдоминальная боль (81,2% случаев). Часто АИБ сопровождалась ишемической болезнью сердца (83,1%). Зафиксированы следующие клинические формы АИБ: ишемическая гастродуоденопатия - 44,4% больных, ишемическая панкреатопатия - 18,8%, их сочетание - 19,2%. Доказана эффективность эндоваскулярных методов в коррекции перфузионных нарушений органов пищеварения.

**Заключение.** У пациентов пожилого возраста с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта требуется исключение ишемической природы симптомов, для чего необходимо проводить дополнительное обследование для выявления стенозов в непарных висцеральных ветвях брюшной аорты.

В качестве первой линии лечения пациентов со стенозом чревного ствола следует рассматривать эндоваскулярное вмешательство.

**Ключевые слова:** абдоминальная ишемическая болезнь, атеросклероз непарных висцеральных ветвей брюшной аорты, стеноз чревного ствола.

**Objective:** To study the clinical features of abdominal ischemic disease (AID) caused by atherosclerotic lesions of the abdominal aorta and its unpaired visceral branches in elderly and senile persons.

**Material and Methods:** 234 patients were examined with atherosclerotic stenosis of unpaired visceral branches of the abdominal aorta, mean age 76.5 ± 1.2 years. The diagnosis was made on the basis of complaints, anamnesis, color duplex scanning, computed tomography angiography, verified by radiopaque aortography. The study of the state of the gastric tissue was carried out by the method of dual-frequency intragastric impedancemetry, esophagogastroduodenoscopy was carried out. Evaluation of the functional state of hepatocytes, gallbladder, intra- and extrahepatic bile ducts was carried out according to the dynamic liver scintigraphy.

**Results:** Ischemic forms of abdominal visceropathy and diagnostic criteria for abdominal ischemic disease are presented. The heterogeneity of clinical and functional disorders and morphological changes in the stomach, liver, pancreas was shown. The most common symptom in the examined AID patients was abdominal pain (81.2% of cases). Often, AID was accompanied by ischemic heart disease (83.1%). The following clinical forms of AID were recorded: ischemic gastroduodenopathy - 44.4% of patients, ischemic pancreatopathy - 18.8%, their combination - 19.2%. The effectiveness of endovascular methods in the correction of perfusion disorders of the digestive organs has been proven.

**Conclusion:** Elderly patients with symptoms of gastrointestinal damage are required to exclude the ischemic nature of the symptoms, for which additional examination is necessary to identify stenoses in unpaired visceral branches of the abdominal aorta.

Endovascular intervention should be considered as the first line of treatment for patients with stenosis of the celiac trunk.

**Key words:** abdominal ischemic disease, atherosclerosis of unpaired visceral branches of the abdominal aorta, stenosis of the celiac trunk.

*Ссылка для цитирования: Ойротникова О.Ш., Масленникова О.М. Роль атеросклероза непарных висцеральных ветвей брюшной аорты в развитии ишемической болезни органов пищеварения у лиц пожилого и старческого возраста. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 45-57.*

Эпидемиологические особенности распространения манифестирующих форм атеросклероза и высокая смертность пожилых от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, связанных с атеросклерозом, определяют значимость атеросклероза в геронтологии и гериатрии. Атеросклероз артерий непарных висцеральных ветвей брюшной аорты, кровоснабжающих органы пищеварения, по частоте распространения занимает пятое место вслед за атеросклерозом коронарных артерий, аорты, брахиоцефальных и почечных артерий [1]. Наиболее часто поражаются чревный ствол, проксимальные части верхней, нижней брыжеечных и селезеночной артерий, реже — гастродуоденальные и печеночные артерии меньшего калибра [2, 10]. В общей популяции больных атеросклеротическое поражение чревного ствола встречается в 25-45% случаев, верхней брыжеечной артерии — в 30-80%, нижней брыжеечной артерии — в 23% случаев [1].

Атеросклеротический процесс в пораженных сосудах приводит к стенозированию или окклюзированию просвета, сопровождаясь развитием хронической абдоминальной ишемии. Исходя из современных представлений о морфологическом субстрате и ведущей роли функционального состояния гемодинамики в развитии клинической картины заболевания, для обозначения атеросклеротических поражений органов пищеварения оправданно используется термин «абдоминальная ишемическая болезнь».

Абдоминальная ишемическая болезнь (АИБ) — заболевание органов пищеварения, обусловленное несоответствием абдоминального кровотока потребностям органов пищеварения в кислороде, приводящим к метаболическим нарушениям с развитием ишемии или некроза и органной абдоминальной висцеропатии. Прогрессирование нарушений висцерального кровообращения ведет к постепенно нарастающим диффузным структурным изменениям в пищеварительных органах с расстройством их функции [1, 3–6]. Ишемический генез поражения висцеральных органов подтверждается аналогичными изменениями в них при экстравазальной компрессии чревного ствола, которая, по сути, является эксперименталь-

ной моделью абдоминальной ишемии, созданной природой [5, 9]. Клинические наблюдения за больными с абдоминальным атеросклерозом позволили установить, что вовлечение в патологический процесс висцеральных органов сопровождается изменением клинической симптоматики заболевания.

В клиническом течении АИБ выделены две клинико-морфологические формы течения хронической абдоминальной ишемии: абдоминальная ишемическая висцералгия и абдоминальная ишемическая висцеропатия. Для первой формы характерны приступы абдоминальных болей без признаков поражения внутренних органов, для второй — сочетание болевого синдрома с субъективными ощущениями и объективными проявлениями поражения пищеварительных органов в виде ишемической гастродуоденопатии, гепатопатии, панкреатопатии и энтероколопатии. По клиническому течению выделено три стадии: компенсированная (доклиническая), субкомпенсация, декомпенсация [1, 4, 9].

Проблема диагностики и лечения АИБ у больных пожилого и старческого возраста еще далека от своего решения. Клиническая симптоматика неспецифична и разнообразна, заболевание протекает под маской хронических воспалительных заболеваний, что затрудняет своевременную диагностику и проведение патогенетического лечения.

Цель настоящего исследования — изучить клинические особенности абдоминальной ишемической болезни, обусловленной атеросклеротическим поражением брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей у лиц пожилого и старческого возраста.

### Материалы и методы

Обследовано 234 больных АИБ на фоне атеросклеротического поражения брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей, из них 190 мужчин (81,2%) и 44 женщины (18,8%). Средний возраст обследуемых составил  $76,5 \pm 1,2$  года. Проводилось общеклиническое обследование больных. Диагноз АИБ устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, цветного дуплекс-

ного сканирования (ЦДС) непарных висцеральных ветвей брюшной аорты – чревного ствола и его ветвей, брыжеечных артерий (у 181 пациента), компьютерно-томографической ангиографии (КТА) [10,11] (у 136 человек), и верифицирован по результатам проведенной рентгеноконтрастной аортографии (РКА). Из исследования исключены пациенты с наличием тех или иных хронических воспалительных и эрозивно-язвенных заболеваний в анамнезе, пациенты с сердечной недостаточностью 2-3-й ст., принимающие антитромбоцитарные препараты.

РКА проводилась на ангиографических установках «Advantix AFM» фирмы General Electric и «Alura Xper FD 10» фирмы Philips с использованием дигитальной субтракционной техники обработки изображения. КТА висцеральных артерий выполнялась на компьютерном томографе «Somatom Sensation 16» фирмы Siemens в режиме спирального сканирования с использованием стандартных программ болюсного контрастного усиления «Bolus tracking». При проведении РКА и КТА использовались неионные контрастные йодсодержащие вещества типа «Omnipaque». Для оценки состояния гемодинамики по непарным висцеральным ветвям брюшной аорты проводили ЦДС брюшной аорты (БА), чревного ствола (ЧС) и верхней брыжеечной артерии (ВБА) на ультразвуковом сканере «Antares» фирмы Siemens.

Исследование состояния биоткани желудка проводилось методом двухчастотной интрагастральной импедансометрии с использованием реогастрографа «РГГ9-01». Изучение кислотообразующей функции желудка осуществлялось натощак и в базальную фазу секреции. Для выявления атрофических изменений и эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка (СОЖ) гастродуоденальной зоны проводили фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) аппаратами фирмы Olympus.

Функциональное состояние гепатоцитов, желчного пузыря, внутри- и внепеченочных желчных протоков оценивалось по результатам динамической сцинтиграфии печени (компьютерная гепатобилисцинтиграфия) с  $Tc^{99m}$ -бромезидой на гамма-камерах MB 91 с системой сбора и обработки радиоизотопной информации «ГОЛД-РАДА». Состояние ретикулоэндотелиальной системы изучали с помощью статической сцинтиграфии печени и селезенки с  $Tc^{99m}$ -технефитом на эмиссионных компьютерных томографах Starcam 4000 i фирмы General Electric (США) или E.SAM фирмы Siemens (США–Германия). Оценка результатов инструментальных методов осуществлялась с учетом нормативных значений.

## Результаты

Среди обследованных 234 больных АИБ наиболее частым симптомом была абдоминальная боль, наблюдаемая в 190 (81,2%) случаев. У 184 (78,9%) из них боль носила ноющий характер, по локализации в 134 (70,5%) случаях преобладала боль в эпигастральной области, у 22 (11,6%) больных - в мезогастральной области, у 27 (14,2%) - в левом подреберье, у 7 (3,7%) – разлитая во всех отделах живота.

Клиническая картина хронической абдоминальной ишемии по данным литературы весьма разноречива, а классическая триада встречается нечасто. Тяжесть абдоминального синдрома зависит от степени нарушения кровообращения органов пищеварения, индивидуальных особенностей различных симптомов, от локализации окклюзирующего процесса, что позволило выделить две клинические формы синдрома ХАИ: чревную - с преобладанием болевого симптомокомплекса и брыжеечную форму - с преобладанием нарушений секреторной и абсорбционной функции кишечника, сопровождающуюся потерей массы тела, различными трофическими расстройствами, вздутием живота, терминальной колонопатией и нарушением эвакуаторной функции дистального отдела толстой кишки.

Характеризуя абдоминальную ишемию, следует отметить, что одним из ведущих симптомов является боль в животе, составляющая от 64 до 100% случаев. В начальных стадиях заболевания боль эквивалентна чувству тяжести в эпигастральной области. С усугублением циркуляторных расстройств боль приобретает ноющий или жгучий характер и постепенно нарастает по своей интенсивности, связана с приемом пищи и возникает через 10-15 мин, продолжаясь 1,5-2 ч, то есть весь период пассажа пищи через наиболее активные в функциональном отношении отделы кишечника, и затем самостоятельно стихает. Локализация боли различна. Для нарушения крово-обращения в бассейне верхней брыжеечной артерии более характерна мезогастральная боль (вокруг пупка) с иррадиацией по всему животу. При поражении чревного ствола боль локализуется в области проекции брюшной аорты под мечевидным отростком, в эпигастральной области и часто иррадирует в правое подреберье, при поражении нижней брыжеечной артерии - в левой подвздошной области. При прогрессирующем нарушении кровоснабжения органов пищеварения клиническая симптоматика видоизменяется, продолжительность боли увеличивается до 4 ч и более. При декомпенсированном течении заболевания боль приобретает постоянный характер с иррадиацией в спину, в по-

ясничную область или становится опоясывающей в верхней половине живота, разлитой по всему животу. Обострение боли может быть связано не только с приемом пищи, но и с резким подъемом артериального давления или с гипотонией в ночные часы, с приступами нарушения ритма сердца, с физической нагрузкой, актом дефекации. В стадии субкомпенсированного течения боль купируется применением тепла, уменьшением количества принятой пищи, при приеме холинолитиков или нитроглицерина, в дальнейшем указанные выше мероприятия становятся неэффективными. Симптомы абдоминальной ишемии сходны с симптомами ряда других заболеваний желудочно-кишечного тракта, поэтому диагностика представляет определенные трудности. Патогенез болевого синдрома обусловлен рефлекторным спазмом сосудов или раздражением нервных окончаний, обусловленных гипоксией тканей, раздражением солнечного сплетения и ишемией висцеральных органов, в частности печени, и ишемическими вторичными органическими изменениями в желудке, двенадцатиперстной кишке, печени, поджелудочной железе, кишечнике.

Другая группа симптомов при абдоминальной ишемической болезни представлена проявлениями желудочной и кишечной диспепсии в 104 (44,6%) случаях, синдромы раздраженной кишки, ощущение распирания и тяжести в эпигастральной области отмечены у 219 (93,6%) больных, вздутие живота после приема пищи - у 87 (83,7%), реже отмечались изжога - у 18 (17,3%) пациентов, отрыжка - у 13 (12,5%), постоянный запор, плохо поддающийся медикаментозным воздействиям, - у 37 (35,6%), неустойчивый стул - в 23 (22,1%) случаях. Основной причиной похудения, встречающейся у 47-50% больных при поражении чревного ствола и у 25% больных при поражении верхней брыжеечной артерии, является нарушение секреторной и всасывательной функции кишки, с одной стороны, с другой, чтобы избежать боли, пациент не принимает пищу, хотя аппетит остается в норме (в отличие от пациентов со злокачественными новообразованиями). Наиболее типичными являются выраженный астенический, вегетативно-сосудистый, депрессивно-ипохондрический синдромы как косвенное проявление клинической тяжести течения заболевания. В стадии декомпенсации обращает на себя внимание выражение лица, отражающее состояние тревоги или депрессии, больной неподвижно лежит на спине, приложив руки к животу, при этом живот активно участвует в акте дыхания, а при пальпации остается мягким. Основные клинические симптомы представлены на рис. 1.



Следует отметить симптом пальпаторной болезненности брюшной аорты. Плотная, с выраженной пульсацией, нередко смещенная влево от срединной линии брюшная аорта болезненна на всем протяжении от мечевидного отростка до ее бифуркации, что обусловлено расстройством кровообращения в стенке аорты и раздражением солнечного сплетения. При проведении глубокой скользящей пальпации отмечались симптомы поражения внутренних органов. При стенозе чревного ствола в 35% случаев выявлялась болезненность в области проекции поджелудочной железы под мечевидным отростком с иррадиацией в правое подреберье. При поражении бассейна верхней брыжеечной артерии (ВБА) поражается тонкая кишка, боль локализуется в мезогастральной области (вокруг пупка) с иррадиацией по всему животу, при поражении нижней брыжеечной артерии (НБА) поражается толстая кишка с иррадиацией в левую подвздошную область, а также область нисходящей и сигмовидной кишки, в ряде случаев - в правую половину поперечной ободочной, восходящей и слепой кишки. Важное значение в диагностике абдоминального атеросклероза имеет аускультация живота, которая выявляет два варианта сосудистого шума. Первый вариант шума характерен для атеросклероза брюшной аорты и выслушивается в области ее проекции на брюшную стенку от мечевидного отростка до пупка. При вовлечении в патологический процесс подвздошных артерий шум от пупка проводится к пупартовым связкам. Вторым вариантом шума наблюдался при стенозе чревного ствола у 101 (43,2%) больного или верхней брыжеечной артерии и выслушивался локально в эпигастральной области, на 2-4 см ниже мечевидного отростка. Интенсивность обоих вариантов шумов и их характер различны: от нежного, дующего до грубого, громкого. При критических стенозах систолический шум может не выслушиваться.

У 218 (93,2%) больных отмечались симптомы сочетанного поражения сосудистых бассейнов. Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 195 (83,3%), гипертоническая болезнь - у 191 (81,6%), сахарный диабет - у 20 (8,5%), облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конеч-

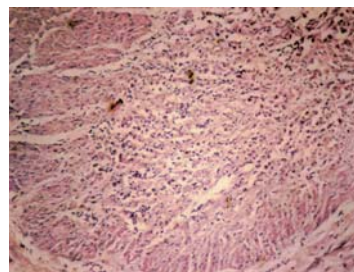


ностей – у 40 (17,1%), церебральных артерий - у 10 (4,3%) больных. Неспецифические лабораторные данные включают анемию, лейкопению, нарушение водно-электролитного баланса и вторичную гипоальбуминемию как следствие неполноценного питания или нарушения синтетической функции печени. В 85% случаев диагностирована атерогенная дислипидемия: общий холестерин (ОХС)  $7,2 \pm 1,5$  ммоль/л, ХС-ЛПНП  $3,9 \pm 0,8$  ммоль/л, ХС-ЛПВП  $0,8 \pm 0,2$  ммоль/л, триглицериды (ТГ)  $3,5 \pm 0,7$  ммоль/л, хотя в ряде случаев показатели липидограммы находились в пределах "желаемых" величин или были снижены, что свидетельствует о гемореологических нарушениях крови, когда холестерин поглощается эритроцитами и оседает на поверхности сосудистой стенки, не поступая в плазму крови. При таких состояниях диагностируется синдром гипервязкости со сладж-синдромом, нарушением микроциркуляции с транскапиллярными нарушениями в органах пищеварения, гепатобилиарной системе. Неадекватное снабжение органов пищеварения кислородом на фоне стенозирующего, превышающего 50% или окклюзирующего атеросклеротического процесса в НВВБА сопровождается транзиторной недостаточностью в органах желудочно-кишечного тракта. При продолжительной ишемии на фоне функциональных нарушений и морфологических фокальных изменений различной степени выраженности развивается клиническая картина висцеропатий. Изолированное поражение желудка и ДПК наблюдается в 14,5%, печени - в 20,5%, поджелудочной железы – в 26,3%, кишечника – 24,3% случаев. У 86,2% больных отмечено сочетанное поражение органов пищеварения, что нередко затрудняет раннюю диагностику ишемического поражения органов пищеварения. Среди клинических форм АИБ преобладала ишемическая гастродуоденопатия - у 104 (44,4%) больных, реже, у 44 (18,8%), выявлялась ишемическая панкреатопатия, у 45 (19,2%) – сочетанные висцеропатии, протекавшие преимущественно в виде сочетания ишемической гастродуоденопатии и ишемической панкреатопатии, у 7 (3%) больных – ишемическая энтероколопатия, у 34 (14,5%) больных отмечено бессимптомное течение заболевания, соответствующее компенсированной (доклинической) стадии АИБ.

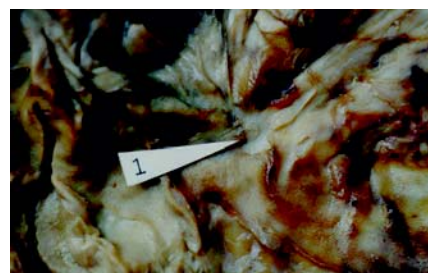
### Ишемическая гастропатия

Нарушения функциональной деятельности желудка и ДПК наблюдались в 44,4% случаев. При морфологическом изучении структуры слизистой оболочки желудка у 52,7% больных отмечен диффузный атрофический процесс, в 63,1% - диффуз-

ное атрофическое поражение слизистой желудка, в 18,6% - атрофия слизистой с кишечной метаплазией, в 32,3% - эрозии в области малой кривизны, в 26,4% - язвы желудка с преимущественной локализацией в области малой кривизны и антрального отдела, луковицы ДПК. Гистологически отмечена перестройка по пилорическому типу и кишечная метаплазия покровно-ямочного эпителия, склеротические изменения с разрастанием волокнистой соединительной ткани как в слизистой, так и в мышечной оболочке (рис. 2-1), макроскопически представленная в виде белесой анемичной слизистой оболочки желудка (рис. 2-2).



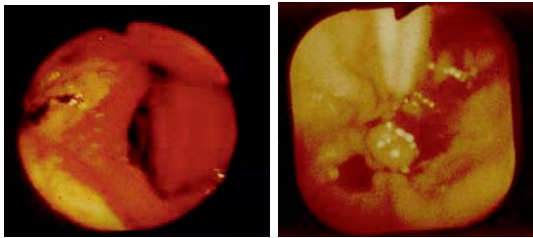
1



2

**Рис. 2.** Больной Ш., 69 лет. Стеноз чревного ствола 75-80%. 1. Гистологически: атрофические изменения СО, утолщение поверхностного эпителия, истончение, укорочение извилинности желудочных желез, снижение слоя ямочного эпителия, ослизнение главных и париетальных клеток, в подслизистом и мышечном слоях фиброз и некроз. 2. Макроскопически: слизистая оболочка резко атрофична, с наличием множественных мелких эпителизирующихся язв и эрозий, локализующихся преимущественно в области большой кривизны, тела желудка и в верхней части двенадцатиперстной кишки.

При исследовании секреторной функции отмечалось статистически достоверное уменьшение средних показателей внутрижелудочной кислотности в течение всех временных периодов суток, включая пищеварительный, на 10-15%. При этом интрагастральная кислотность в пищеварительный период значительно ниже, чем в межпищеварительный. Снижение активного базального кислотообразования обусловлено дистрофическими нарушениями кислотообразующего аппарата желудка, снижением защитных свойств слизистой оболочки желудка, ДПК, уменьшением секреции бикарбонатов поджелудочной железой и ДПК, нарушением тонуса пилорического сфинктера, развитием местных процессов перекисидации и угнетением антиоксидантной защиты сли-



**Рис. 3.** Длительно незаживающая язва угла желудка с глубокими подрытыми краями и некротическими массами.

зистой оболочки с последующим возникновением эрозивных и язвенных дефектов (табл.1). При локализации язвенного дефекта в желудке в 20% случаев язвы множественные, стелющиеся, неглубокие, неправильной формы, в 1,4% случаев сочетались с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки. Большая язва в антральном отделе желудка выявлена в 24,4% случаев, при язве двенадцатиперстной кишки площадь язвы составляла до 20 мм (рис. 3).

Представленные данные указывают на значительную активность процессов ПОЛ у больных ишемической ЯЖ и ДПК в краевой и перилульцерозной зонах язвенного дефекта. Повышение уровня продуктов ПОЛ в сыворотке крови отражает их активацию в пораженном органе. Наблюдаемая активация ПОЛ и угнетение ферментов АДС сохраняются в околорубцовой зоне после наступления клинической ремиссии. Очевидно, что гипоксия способствует конверсии внутриклеточного АТФ в гипоксантин, являющийся ис-

точником электронов для вновь образовавшейся ксантинооксидазы (КО). При ишемии барьер слизистой оболочки желудка (СОЖ) и ДПК нарушается, что приводит к ретродиффузии ионов  $H^+$ , которые непосредственно повреждают слизистый эпителий. Образовавшиеся продукты ПОЛ способствуют повышению тонуса сосудов, вызывая снижение кровотока и гипоксию, тем самым создается замкнутый круг, обуславливающий поражение СОЖ и ДПК. Из этого следует, что в лечении больных АИБ с гастропатией и ЯБ оптимальным является рациональное комбинирование антигипоксантов, антиоксидантов, цитопротекторов, улучшающих метаболические и репаративные процессы в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Немаловажное значение в интерпретации полученных данных имеет длительность заболевания, представленная в табл. 2.

Наиболее часто поражается слизистая оболочка в области малой кривизны и антральном отделе желудка, а в двенадцатиперстной кишке - начальный отдел. Продолжительность заболевания АИБ колебалась в среднем от 1 года до 5 лет, длительность анамнеза до выявления язвенного дефекта составила  $3,35 \pm 0,6$  года, поэтому нет оснований считать, что АИБ приводит к быстрому изъязвлению слизистой.

При сопоставлении степени поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки со степенью стеноза чревного ствола от-

**Таблица 1**

**Количество ИДС, продуктов ПОЛ и АО в слизистой оболочке желудка при ишемической язве желудка**

Показатель	Контроль (n=25)	Ишемическая язва		
		фаза обострения		фаза ремиссии
		перилульцерозная зона	край язвы	околорубцовая язва
ИДС, мМ/л	$0,44 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,05$	$1,18 \pm 0,06$	$0,83 \pm 0,02$
ДК, мМ/л	$0,30 \pm 0,02$	$0,55 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,05$	$0,59 \pm 0,04$
ДМ, мкМ/л	$0,20 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,01$
МДА, мкМ/л	$0,75 \pm 0,05$	$0,91 \pm 0,06$	$1,25 \pm 0,06$	$1,02 \pm 0,05$
АО, %	$61,1 \pm 6,0$	$41,2 \pm 3,5$	$39,4 \pm 2,5$	$47,4 \pm 2,5$

**Таблица 2**

**Распределение больных в зависимости от длительности заболевания**

Диагноз	Длительность заболевания в годах					Всего больных
	до 1	2-3	4-5	8-10	свыше 10	
Атрофия слизистой	20	13	9	1	-	43
Язва желудка	2	28	18	1	-	49
Язва двенадцати-перстной кишки	2	1	-	-	-	3
Всего ...						95

мечено, что при стенозе до 25-50% частота атрофических изменений выше, чем при стенозе более 50-75%, что обусловлено развитием коллатералей и включением артерио-венозных анастомозов как компенсаторной реакции. Более высокая предрасположенность к язвообразованию (в виде обширных эрозий) у больных со стенозом ЧС от 50 до 75%, что объясняется резким уменьшением объемного кровотока по чревному стволу, неадекватной коллатеральной компенсацией органного кровообращения, так как известно, что коллатерали начинают развиваться, когда просвет соответствующего сосуда суживается на 2/3 диаметра и возникает высокий градиент давления. Фоном для язвообразования, как отмечалось выше, служат атрофические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, частота которых параллельна увеличению степени сужения чревного ствола (Рис. 1). Особенности ишемической гастродуоденальной патологии у пожилых является затяжной вялотекущий характер со стертой клинической картиной, сниженной секреторной функцией. Для ишемических язв неспецифично наличие патологической микрофлоры, включая *Helicobacter pylori*.

#### Ишемическая гепатопатия

При стенозе чревного ствола, от которого отходит общая печеночная артерия, возникает уменьшение кровоснабжения печени, что приводит к включению различных компенсаторных механизмов. У большинства больных АИБ отмечены умеренные изменения в протеинограмме. Существует прямая зависимость между интенсивностью печеночного кровотока и содержанием альбуминов: чем ниже показатель интенсивности печеночного кровотока, тем ниже уровень альбуминов. При декомпенсации с повреждением печени отмечено снижение уровня как альбуминов, так и альфа-глобулинов, а в ряде случаев бета-глобулинов. Поскольку печень является основным продуцентом фибриногена, уровень его в крови непосредственно зависит от состояния белково-синтетической функции гепатоцитов. При компенсированной и субкомпенсированной стадиях АИБ содержание фибриногена в крови может значительно повышаться, при декомпенсированном течении вследствие хронической печеночной недостаточности его уровень снижается. Печень - единственный орган, синтезирующий протромбин, а при ишемических паренхиматозных поражениях ткани наблюдается умеренное угнетение протромбинообразующей функции печени.

По данным динамической сцинтиграфии пе-

чени с  $^{75}\text{Se}$ -метионином, обладающим тропизмом к паренхиматозным клеткам, выявлен умеренный внутрипеченочный, внепеченочный холестаза, обусловленный нарушением холестерина гомеостаза. Отмечены выраженные дистрофические изменения во всей массе гепатоцитов, спаечный процесс в подпеченочном пространстве, высокое расположение печени и нарушение поглотительной функции ( $T_{\text{max}}$  печени  $3,8 \pm 1,0$  мин, в норме  $10,6 \pm 0,2$  мин,  $p < 0,05$ ), коррелирующее с увеличением времени появления желчи в желчном пузыре ( $14,2 \pm 0,9$  мин, в норме  $6,2 \pm 0,3$  мин,  $p < 0,01$ ), ( $T_{\text{лат}}$   $13,3 \pm 2,8$  мин, в норме  $4,4 \pm 0,5$  мин,  $p < 0,01$ ). По данным статической сцинтиграфии печени процент захвата радиофармпрепарата селезенкой по отношению к печени составил  $13,78 \pm 1,41\%$  (в норме  $6,13 \pm 0,58\%$ ) ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует об умеренном нарушении обезвреживающей функции ретикулоэндотелиальной системы печени и снижении на 30% функциональной активности печени (рис. 4).



Рис. 4. Сцинтиграфия печени с  $^{75}\text{Se}$ -метионином.

Нарушение поглотительной функции печени, печеночный и внепеченочный холестаза увеличение времени реакции желчного пузыря на желчегонный агент, обусловленное нарушением функции гепатоцитов и ретикулоэндотелиоцитов.

При радиоизотопном сканировании печени путем введения бенгал-роз и йода-131 в 75% случаев наблюдается нарушение поглотительно-выделительной функции печени, отмечено замедление выведения препарата из печени. Время максимального накопления  $T_{\text{max}}$  составляло  $40 \pm 1,6$  мин,  $C_{25} = 229 \pm 1,9\%$ ,  $K_{\text{кр}} = 28,9 \pm 2,4\%$ , в 25% случаев изменения были более резкими, за время исследования не наступало выведения препарата ( $T_{\text{max}} = 60 \pm 1,5$  мин,  $C_{25} = 325\%$ ,  $K_{\text{кр}} = 45,1 \pm 9,3\%$ ). При сравнительном анализе показателей радиоизотопной гепатографии с показателями интенсивности печеночного кровотока отмечена их взаимосвязь и взаимообусловленность: чем меньше интенсивность печеночного кровотока, тем больше снижена поглотительно-выделительная

функция полигональных клеток: АЧП=0,52±0,01,  $K_{кр} = 28,9 \pm 2,4\%$ , при снижении АЧП до 0,22±0,01  $K_{кр} = 45,1 \pm 2,3\%$ , нарушение поглотительно-выделительной функции полигональных клеток, снижение функциональной активности печени на 30%. Экскреторная и выделительная функции печени более стойки по отношению к различным патологическим агентам и страдают в результате деструктивных процессов в печеночной паренхиме, соответственно тесты, отражающие дезинтоксикационную и выделительную функции печени с точки зрения диагностики и возможной коррекции являются поздними и свидетельствуют о развитии печеночной недостаточности.

При АИБ поражение печени на этапах субкомпенсированного течения носит мозаичный очаговый характер. В одних отделах возникают резкие сосудистые изменения и нарушения печеночных клеток, другие участки остаются малоизмененными, что обусловлено компенсаторными возможностями паренхимы печени.

При ультразвуковой доплерографии отмечены диффузные изменения печеночной паренхимы различной степени вследствие развития склеротических процессов в паренхиме и коррелирует с выраженностью окклюзии (рис. 5).

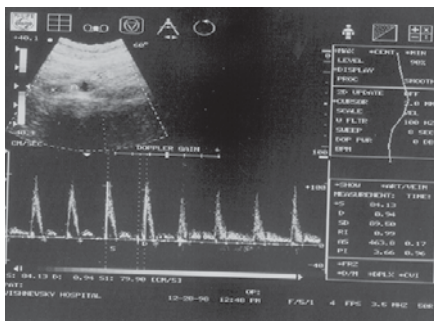


Рис. 5. Ультразвуковая доплерография печени.

При микроскопическом исследовании отмечены белковая, жировая и баллонная дистрофии (рис. 6), отражающие некротические процессы в гепатоцитах.

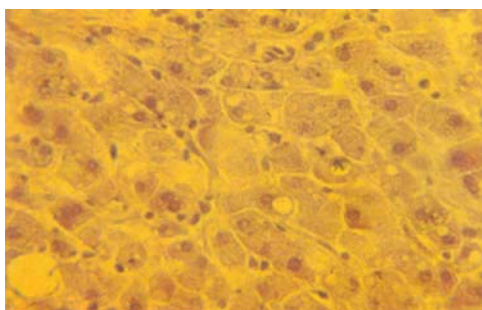


Рис. 6. Больной Ш., 69 лет. Стеноз чревного ствола более 75%.

Гистологически: тяжелые дистрофические и некротические изменения печеночной паренхимы.

Вакуольная и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов в перивенулярных зонах ацинусов. Явления зернистой и гидропической дистрофии. Перивенулярный и перигепатоцеллюлярный фиброз. В стенках синусоидов перивенулярных зон и печеночной вены наличие фиброзной ткани.

Степень функциональных и морфологических изменений печени при ХАИ зависит от степени стенозирования чревного ствола, тяжести микроциркуляторных и метаболических нарушений. Выявленные изменения свидетельствуют о наличии ишемической гепатопатии с дистрофическими, фиброзными и некротическими изменениями паренхимы печени, с печеночно-клеточной недостаточностью (латентной или явной) и нарушением белково-синтетической, свертывающей, поглотительно-выделительной функций с вне- и внутрипеченочным холестазом.

### Ишемическая панкреатопатия

При ишемической панкреатопатии развивается латентная панкреатическая и инсулярная недостаточность с уровнем инсулина в крови до 142,3 мкг/л (фон 75,6 мкг/л), снижение концентрации иммунореактивного инсулина и С-пептида вследствие развития тканевой инсулинорезистентности и латентного сахарного диабета. Одновременно с нарушением внешнесекреторной функции изменяются показатели циклических нуклеотидов: гуанозинмонофосфата (цГМФ) и аденозинмонофосфата (цАМФ) (табл. 3). Нарушения внешнесекреторной функции отражают тяжесть метаболических процессов в клеточных структурах органа, сопровождаются угнетением активности ферментов гликолиза и пентозного шунта вследствие развития гипергликемии.

При ультразвуковой доплерографии зарегистрировано уменьшение размеров поджелудочной железы: толщина головки колебалась от 2,0 до 2,4 см, толщина тела - от 1,5 до 2,0 см, толщина хвоста - от 0,9 до 1,2 см, коррелирующих со степенью стенозирования чревного ствола (рис. 7-1,2). При сопоставлении данных эхографической и ма-

Таблица 3

Показатели концентрации циклических нуклеотидов в дуоденальном содержимом

Показатели	Здоровые (n=25)	Больные с АИБ (n=57)	Больные хрон. панкреатитом (n=20)
ЦГМФ, пмоль/мл	52,78±,50	34,72±0,89	37,85±3,22
p	>0,05	>0,05	>0,05
ЦАМФ, пмоль/мл	47,87±2,59	25,46±1,08	32,12±2,17
p	>0,05	>0,05	>0,05

кроскопической картины поджелудочной железы была установлена их зависимость. Нормальные размеры железы, сочетающиеся с разреженностью и неравномерной амплитудой импульсов, соответствовали умеренному липоматозу и склерозу без выраженной атрофии паренхимы железы. Уменьшение размеров железы в сочетании с разреженностью и неравномерностью амплитуды импульсов соответствовало выраженному липоматозу, склерозу с атрофией паренхимы. При сужении диаметра чревного ствола более чем на 50% отмечаются значительные признаки повреждения ткани по сравнению с их выраженностью при сужении диаметра ствола на 25%. Это подтверждается статистически значимым уменьшением размеров железы: головка -  $2,34 \pm 0,5$  см (контрольная группа -  $2,59 \pm 0,05$  см), тело -  $1,78 \pm 0,1$  см (контрольная группа -  $2,06 \pm 0,08$  см), хвост -  $1,21 \pm 0,05$  см (контрольная группа -  $1,26 \pm 0,04$  см). Выявляемые морфологические изменения ткани поджелудочной железы в виде склероза и липоматоза в большей степени выражены в области тела и хвоста (рис. 8). Изменения ткани поджелудочной железы в виде склеротических, атрофических, дистрофических процессов и липоматоза приводят к недостаточности как внешнесекреторной, так и внутрисекреторной функции поджелудочной же-



АТЕРОСКЛЕРОЗ АОРТЫ, АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ БЛЯШКА В УСТЬЕ ЧРЕВНОГО СТВОЛА, АТРОФИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1



ЛИПОМАТОЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

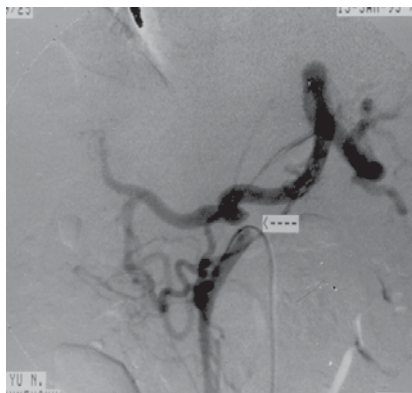
избыточное разрастание жировой ткани с замещением паренхимы, уменьшение размеров железы, снижение денситометрических показателей

← гистологическая картина вакуолей жира

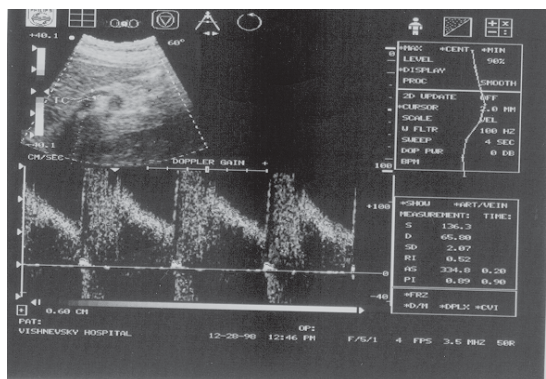
2

Рис. 8. Больной К, 73 лет. Компьютерная ангиоморфологическая картина висцеропатий.

1. Атеросклероз аорты, атеросклеротическая бляшка в устье чревного ствола с атрофией поджелудочной железы. 2. КТ-ангиографическая и гистологическая картина липоматоза поджелудочной железы.



1



2

Рис. 7. Больной К, 72 лет. 1. Стеноз чревного ствола 70%. 2. Ультразвуковая доплерография поджелудочной железы. Липоматоз поджелудочной железы.

лезы с развитием скрытой или явной инсулярной недостаточности в виде «ишемического» сахарного диабета.

Ишемическая панкреатопатия может протекать в виде двух клинических вариантов. Первый вариант соответствует вышеописанной клинике АИБ. По мере прогрессирования сосудистой недостаточности и атрофии паренхимы поджелудочной железы приступы болей урежаются, а прогрессируют явления функциональной панкреатической недостаточности с инсулярной недостаточностью, диспептическими явлениями в виде учащения стула, похудания. Клиника гиперферментной панкреатопатии трансформируется в гипоферментную панкреатопатию с соответствующими лабораторно-инструментальными маркерами. В период болевого приступа развивается гиперферментемия, повышается содержание амилазы, диастазы, липазы в крови. Вторым клиническим вариантом ишемической панкреатопатии характеризуется тем, что без предшествующего выраженного болевого синдрома нарастают симптомы гипоферментемии, появляется клиника сахарного диабета. Осложнениями острой ишемии ПЖ могут быть острые язвы желудка, флегмона его стенки.

## Ишемическая энтероколопатия

Экспериментально и клинически доказано, что снижение кровотока в кишечнике, обусловленное окклюзией крупного сосуда или непроходимостью на микроциркуляторном уровне, приводит к функциональным расстройствам и морфологическим изменениям в стенке кишки, которые сначала малозаметны и с трудом выявляются, а затем становятся резко выраженными и некорректируемыми, имея свои клинические параллели. Степень нарушения гемодинамики зависит от тяжести поражения сердечно-сосудистой системы, сопутствующей патологии, возраста больного. В.С.Савельев и соавт. (1979) выделили три уровня поражений: ствол верхней брыжеечной артерии; ветви верхней брыжеечной артерии; проксимальные аркады и прямые сосуды.

Наиболее часто атеросклеротические изменения локализуются в проксимальном отделе ствола брыжеечной артерии и у места отхождения ее ветвей, в области устья. С.Г.Моисеев и соавт. (1970) выделили три формы мезентериальной недостаточности: преходящую недостаточность без выраженных анатомических изменений; недостаточность с обратимыми анатомическими изменениями (типа кровоизлияний в кишечной стенке); недостаточность мезентериального кровотока с развитием некрозов (инфарктов) кишечной стенки и перитонита. При первой форме возникают лишь неприятные ощущения в животе диффузного характера, метеоризм, запор. Дисфункция кишечника развивается даже при изолированном поражении чревного ствола и проявляется в двух формах: проксимальной энтеропатии с явлениями нарушений секреторной и абсорбционной функций кишечника; терминальной колопатии со стадией функциональных нарушений терминального отдела кишечника и стадией деструктивных расстройств в виде ишемической колопатии, сегментарных стенозов и гангрены. Чем больше стеноз ЧС, тем сильнее происходит обкрадывание ВБА, что обуславливает большую частоту дисфункции кишечника. Редкое клиническое проявление поражений нижней брыжеечной артерии объясняется ее небольшим бассейном кровоснабжения, при этом дефицит кровотока восполняется за счет верхней брыжеечной артерии через дугу Риолана или же перетока крови из бассейнов внутренних подвздошных артерий через геморроидальное сплетение, поэтому ишемии в бассейне нижней брыжеечной артерии не развивается. Кровоснабжение левой половины толстой кишки нарушается при наличии сочетанного поражения подвздошных артерий или недостаточном развитии межбрыжеечных анастомозов, лимитирую-

щих переток крови по дуге Риолана. Наличие этих факторов влечет за собой развитие терминальной колопатии с угнетением моторной функции (упорные запоры, требующие регулярного приема слабительных или клизм, «овечий стул» периодически с примесью крови, аэроколия, недостаточность анальных сфинктеров и ослабление детрузора). «Отпечатки большого пальца» - самый ранний признак, обнаруживаемый в стадии компенсации и субкомпенсации. Деструкция слизистой оболочки появляется в более поздней стадии заболевания - субкомпенсации и декомпенсации. Язвы различного размера располагаются по окружности кишки. Ирригоскопическая картина может напоминать картину при язвенном колите, наблюдаются трансмуральные трещины. При прогрессировании ишемии развиваются стриктуры различной протяженности, от нескольких сантиметров в зоне селезеночного изгиба до полной облитерации поперечной ободочной и нисходящей кишок, что значимо, так как ни один из патологических процессов, кроме ишемии, не вызывает столь значимого сужения или даже облитерации просвета толстой кишки. Образование мешочков является признаком поздней, декомпенсированной стадии заболевания, возникающим в результате неравномерного фиброза подслизистого слоя [1,9,6]. Выделяют следующие рентгенологические симптомы ишемии кишечника:

- дефекты наполнения различной величины, развивающиеся в результате отека слизистой и подслизистых кровоизлияний, напоминающие «отпечатки пальцев» (thumb printing symptome) или «дымящую трубу» (tilled colon), симптом «шланга», «угря в трупном окоченении» или картину псевдополипоза;

- щелевидные участки просветления между контрастным веществом и стенкой кишки, образующиеся вследствие сегментарных спазмов ишемизированной кишки;

- сегментарные стенозы кишечника.

При термометрии кишечника во время колоноскопии в трех точках - прямой кишке, сигмовидной и селезеночном изгибе толстой кишки и печеночном изгибе толстой кишки отмечено, что средняя температура в селезеночном изгибе значительно ниже температуры в сигмовидной и прямой кишке на 0,3 °С. Показатели температуры в различных участках варьируют от 37,1 до 35,9 °С. Температура слизистой оболочки толстой кишки, измеренная в печеночном изгибе, составляет 37,1 °С, в слепой кишке 37,2 °С и достоверно выше, чем в остальных исследуемых областях. При проведении исследования пробой с нитроглицерином и измерении температуры в се-

лезеночном изгибе толстой кишки отмечено повышение температуры в среднем на 0,33 °С. При наличии интенсивного болевого синдрома в левом подреберье отмечено снижение температуры на 0,2 °С, через 2-3 мин после чего температура возвращалась к исходному значению. Установлена прямая корреляционная связь между температурой кожи живота в левом подреберье в зоне селезеночного угла толстой кишки и левой подвздошной области ( $r=0,72$ ), между температурой толстой кишки и левой подвздошной области и сигмовидной кишки ( $r=0,66$ ). Средняя температура кожи живота в левом подреберье составляет 34,4 °С, в левой подвздошной области 34,3 °С, что в среднем на 2 °С меньше, чем в толстой кишке и в подмышечной области. Уровень снижения температуры слизистой соответствует степени выраженности атеросклеротического процесса, выявленного при ангиографическом сопоставлении, и свидетельствует о взаимосвязи между температурой внутри кишки и в соответствующей зоне проекции на коже живота (рис. 9). При ишемической энтеропатии более низкая температура в толстой кишке в зоне селезеночного изгиба, повышающаяся после приема нитроглицерина, обусловлена сниженным кровотоком в этом регионе и нарушением микроциркуляции с дистрофическими процессами в слизистой толстой кишки.

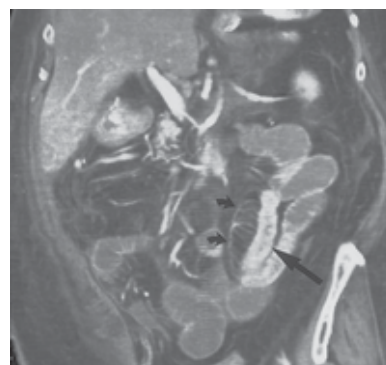
Дисфункция кишок нередко является единственным клиническим признаком заболевания. Вначале возникают метеоризм, аэроколия, запор, позже - неустойчивый стул. Lapicirella (1970) сравнивает метеоризм, отмечающийся на высоте пищеварения, со стенокардией напряжения, называя «метеоризмом напряжения». Развивающиеся диарея и синдром мальабсорбции также связаны с локализацией изменений сосудов: при циркуляторных расстройствах в зоне верхней брыжеечной артерии наблюдаются нарушения секреторной и абсорбционной функций кишок (рис. 10). При поражении нижней брыжеечной артерии угнетается двигательная функция, возникают запор, аэроколия, надостаточность сфинктеров заднего прохода и ослабление мышц мочевого пузыря. За функциональными нарушениями при этом следуют органические ишемические с развитием колитов, деструкции кишечной стенки, сегментарных стенозов, нередко гангрены кишки. В клинической картине у таких больных преобладают болевой синдром, упорный запор, кишечные кровотечения, признаки частичной кишечной непроходимости.

При гистологическом исследовании слизистой оболочки методом аспирационной биопсии из 21 больного у 3 были выявлены эрозии в об-

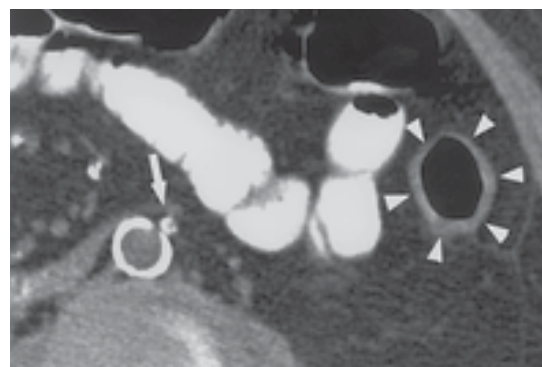
ласти перехода сигмовидной кишки в прямую, у 17 - картина атрофии слизистой, у 4 - развитие участков фиброза. Выделяют 4 стадии развития ишемии кишечника: компенсированное поражение артерий, при котором отсутствуют нарушения кровотока в покое и после приема пищи и нет симптоматики; поражение артерий прогрессирует до такой степени, что кровоток в покое остается нормальным, но реактивная гиперемия отсутствует. Об этом свидетельствует возникновение болей после еды; недостаточность кровоснабжения с уменьшением кровотока в покое, возможно небольшое нарушение клеточной функции, а также возникновение мелких очаговых инфарктов. Для диагностики ишемической



Рис. 9. Атеросклеротические бляшки в устье чревного ствола и верхней брыжеечной артерии импрегнированы известью.



1

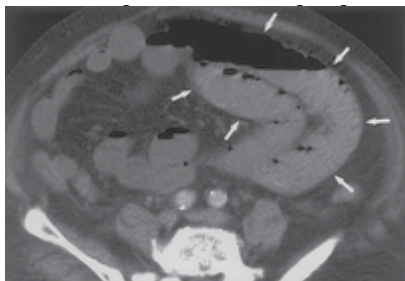


2

Рис. 10. 1. Острая ишемия тонкой кишки 2. КТА - Острая окклюзия брыжеечных артерий.

энтероколотии используют дополнительные методы исследования, включающие лабораторные и рентгенологические. Анализ копрограмм дает возможность определить слизь, нейтральный жир и непереваренные мышечные волокна, указывающие на нарушение кишечного всасывания и наличие синдрома мальабсорбции. Степень мальабсорбции пропорциональна степени повреждения кишечной стенки.

Выраженная кальцификация стенки инфраренального отдела абдоминальной аорты и нижней брыжеечной артерии в месте ее отхождения (рис. 11).



**Рис. 11. Некроз петли тонкой кишки при обтурации ВБА холестериновым эмболом.**

Различные клинические проявления, особенности течения при формулировании клинического диагноза требуют указания формы заболевания (болевая, диспептическая, клиническая, субклиническая), стадии мезентериального кровотока (компенсации, субкомпенсации, декомпенсации), локализации (проксимальная энтеропатия, терминальная колопатия).

Приводим пример клинического диагноза: АИБ, атеросклероз верхней брыжеечной артерии, стадия декомпенсации, проксимальная энтеропатия, тяжелая форма.

Повседневная практика показывает, что случаи выраженной абдоминальной ишемии довольно редки, не каждый врач сталкивается с таким контингентом больных в своей повседневной практике. Отбор больных с АИБ остается серьезной проблемой ещё и потому, что кишечный кровоток в покое, как правило, бывает длительное время нормальным. Учитывая то, что диагностические возможности по изучению системы кровообращения расширяются, вполне очевидно, что АИБ как самостоятельная нозологическая форма займет достойное место наряду с ИБС в клинике внутренних болезней. В этой связи представляет интерес высказывание А. Мартсона (1989): «В настоящее время физиолога и клинициста разделяет пропасть, и мост через нее может проложить только клиницист».

В соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний перифе-

рических артерий (2017 г.), при появлении клинической картины не рекомендовано откладывать проведение операции реваскуляризации, так как отсроченная реваскуляризация связана с клиническим ухудшением, развитием осложнений. При этом ангиопластика со стентированием занимают лидирующую позицию, несколько отстранив реконструктивные хирургические методы, которые целесообразны у пациентов с неудачно проведенной эндоваскулярной реваскуляризацией. По данным ряда исследований, проведенных в клиниках США, послеоперационная летальность более низкая после эндоваскулярной реваскуляризации [ОР 0,20 (95% ДИ 0,17 – 0,4)] [6, 9–11]. Вместе с тем открытый брыжеечный шунт обеспечивает лучшую проходимость, более низкие показатели повторного вмешательства и отсутствие рецидива клинической симптоматики. В каждом конкретном случае должны персонализированно обсуждаться оба метода многопрофильной сосудистой командой специалистов. По данным нерандомизированного исследования 225 пациентов у 201 пациента применяли стенты с медикаментозным покрытием, что снизило частоту развития рестенозов и позволило избежать повторных вмешательств (10% против 50%). В качестве вторичной профилактики прогрессирования атеросклеротического процесса и рецидива абдоминальной ишемии, для коррекции дислипидемии и ишемических, метаболических нарушений проводится патогенетическая антитромбоцитарная и статинотерапия. В настоящее время принята стратегия приема двойной антитромбоцитарной терапии в течение 4 нед с последующим переходом на длительный прием аспирина. В дальнейшем рекомендован контроль с помощью дуплексной ультрасонографии раз в 6–12 мес (2–7, 10, 11).

### Выводы

1. В клиническом течении АИБ выделены две формы: абдоминальная ишемическая висцералгия и абдоминальная ишемическая висцеропатия, проявляющиеся ишемической гастродуоденопатией, гепатопатией, панкреатопатией и энтероколотией.
2. Для выявления стенозов в непарных висцеральных ветвях брюшной аорты рекомендовано использовать в качестве скрининга дуплексную ультрасонографию.
3. При подозрении на острую мезентериальную недостаточность рекомендовано проведение КТ-ангиографии.
4. Абдоминальная ишемическая висцеропатия проявляется в виде гастропатии и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатопатии, панкреатопатии и энтероколотии.



5. При выборе симптоматической и патогенетической терапии необходим персонализированный подход с учетом наличия атеросклеротического ишемического характера висцеропатий и сопутствующей кардиоваскулярной недостаточности. Пациенты с АИБ относятся к группе высокого кардиоваскулярного риска.

6. При выборе тактики реваскуляризации предпочтительным методом является операция ангиопластики со стентированием на фоне двойной антиагрегантной и гиполипидемической терапии.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00062

### Литература

1. Ойноткинова О.Ш., Немытин Ю.В. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь. М.: Медицина. 2001; 311 с. [Oinotkinova O.S., Nemytin Y.V. Atherosclerosis and abdominal ischemic disease. Moscow: Medicine; 2001. p. 311. In Russian].
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Europ. Heart J.* 2017; 39(9): 763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
3. Kremer H, Mikyska M, Dobrinski W. Truncus coeliacus: sonographischer nach wies anatomischer varianten. *Ultraschall.* 1981;2(2):90-93.
4. Гавриленко А.В., Косенков А.Н. Диагностика и хирургическое лечение хронической артериальной ишемии. М.: 2000; 308 с. [Gavrilenko A.V., Kosenkov A.N. Diagnosis and surgical treatment of chronic arterial ischemia. Moscow; 2000. p. 308. In Russian].

5. Гавриленко А.В. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения окклюзионных поражений непарных висцеральных ветвей брюшной аорты. *Вестн. АМН СССР.* 1987;5: 45-49 [Gavrilenko A.V. Topical issues of diagnosis and surgical treatment of occlusive lesions of unpaired visceral branches of the abdominal aorta. *Vestn. Medical Sciences Of The USSR.* 1987; 5: 45-49. In Russian].

6. Gavrilenko AV, Kosenkov AN. Diagnosis and surgical treatment of chronic arterial ischemia - cal. Moscow; 2000. p. 308.

7. Hamed RM, Ghandour K. Abdominal angina and intestinal gangrene - a catastrophic presentation of arterial fibromuscular dysplasia: case report and review of the literature. *J. Pediatr. Surg.* 1997; 32 (9): 1379-1380.

8. Rossi V, Rebonato A, Greco L, Citone M, David V. Endovascular exclusion of visceral artery aneurysms with stent grafts: technique and long-term follow-up. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2008;31: 36-42.

9. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л. Доказательная гастроэнтерология. 2017; 2. [Oinotkinova O.S., Nikonov E.L. Evidence of gastroenterology. 2017; 2. In Russian].

10. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; Приложение № 4. [Recommendations of the European society of cardiology for the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012; Appendix № 4.]

11. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. [Recommendations of the European society of cardiology for the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases 2017].

#### Для корреспонденции/Corresponding author

Ойноткинова Ольга Шонкоровна/O.Sh. Oinotkinova  
Olga-oinotkinova@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует

# Генетические аспекты нейропсихиатрической симптоматики при болезни Паркинсона. Обзор литературы

А.А. Рагимова, М.А. Самушия

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## Genetic base of Parkinson's disease neuropsychiatric symptoms

A.A. Ragimova, M.A. Samushiya

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

В обзоре литературы представлены современные данные о влиянии генов COMT, MAO-A, MAO-B, DAT, DRD2, VMAT2, TPH2 и SNCA на течение болезни Паркинсона, эффективность терапии и их связи с рядом психических расстройств. В работе изучены 77 статьи и монографии, посвященные проблематике генетики, неврологии и психиатрии, опубликованные в период с 1972 по 2018 г. Своевременное распознавание генетических особенностей течения заболеваний позволит оптимизировать медикаментозную терапию, спрогнозировать развитие ранних осложнений заболевания, таких как когнитивное снижение, аффективные, обсессивно-компульсивные, психотические расстройства, а также нарушения импульс-контроля. Генетическое прогнозирование также особенно актуально в аспекте подготовки и отбора пациентов на операции для глубокой стимуляции мозга.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, неврология, генетика, психиатрия.

### Abstract

The review presents the data on the effects of the COMT, MAO-A, MAO-B, DAT, DRD2, VMAT2, TPH2 and SNCA genes on Parkinson's disease, the effectiveness of therapy and their affinity to a number of mental disorders.

A systematic review was conducted with 77 articles and monographs devoted to the problems of genetics, neurology and psychiatry, published in the period from 1972 to 2018. Early recognition of the disease genetic features will optimize drug therapy, predict early complications of the disease, such as: cognitive decline, affective, obsessive-compulsive, psychotic disorders, and impulse control disorder. Genetic prediction of clinical features of Parkinson's disease can be also helping in selecting and preparing patients for deep brain stimulation.

**Key words:** Parkinsons disease, neurology, genetics, psychiatry.

*Ссылка для цитирования: Рагимова А.А., Самушия М.А. Генетические аспекты нейропсихиатрической симптоматики при болезни Паркинсона. Обзор литературы. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 58-68.*

Болезнь Паркинсона (БП) является нейродегенеративным заболеванием с широким спектром как моторных, так и немоторных проявлений. Вариабельность клинической картины из-за различных сочетаний моторных и немоторных симптомов достаточно велика, что требует поиска новых путей к оптимальному ведению и прогнозированию эффективности лечения, а также определению ведущих симптомов инвалидизации.

Накопление новых знаний относительно нейропатологии, нейрохимии и нейровизуализации дало основание к рассмотрению тяжести заболевания с фокусом на «общую тяжесть немоторных симптомов» [1, 2] с уходом от изолированной оценки моторного статуса [3].

Следует подчеркнуть, что во многих случаях немоторные проявления болезни, в частности нейропсихиатрического ранга, обуславливают зна-

чительную сложность ведения пациентов, приводя к нейрохимическим коллизиям при необходимости одновременной коррекции аффективного, когнитивного, моторного и вегетативного статусов. Исходя из этого, прогнозирование развития нейропсихиатрической симптоматики у больных БП представляет огромный практический интерес. Одной из таких возможностей стали результаты генетических исследований последних лет, которые обнаружили общность некоторых изменений в полигеномном багаже психиатрических и нейродегенеративных заболеваний. Возникающие при этом нейрохимические каскады определяют возникновение смешанных нейропсихиатрических симптомов. Возможность исследования функционирования гена в условиях непрерывного процесса при нейродегенерации и в условиях обострения/ремиссии психического расстройства более

целостно представляет картину синдромов нейромедиаторной дисрегуляции как единого континуума, который, несмотря на определяющие фенотипические различия между неврологическими и психическими заболеваниями, определяется полигенетическими факторами.

Предположительно, подобный эффект эквивалентности определяется как непосредственным влиянием генных полиморфизмов, так и компенсаторных ресурсов головного мозга [3], что позволяет прогнозировать вариабельность и акцентуации клинической картины заболеваний с генетическими пересечениями.

В частности, для БП установлено развитие деменции или умеренного когнитивного расстройства при мутации в гене глюкоцереброксидазы (GBA), а также развитие депрессии и нарушений сна при мутации в гене LRRK2 [5]. Однако наиболее интересными являются мутации, не только участвующие в развитии нейропсихиатрической симптоматики, но и меняющие ответ на лекарственную терапию (см. таблицу).

Эволюция взглядов на причины возникновения БП отражает развитие технологий в мире и науке [6]. Изучение генеза БП стало возможным после появления методов локального токсического разрушения черной субстанции у приматов, что легло в основу теории оксидативного стресса и влияния свободных радикалов на функционирование митохондрий. Традиционно наиболее распространенными мишенями изучения генеза БП являются нарушения аутофагии нервных клеток, а также изменение функции лизосом и митохондрий, и большое количество исследований посвящено изучению данных аспектов возникновения БП [7].

Развитие генетики и выявление первого PARK гена в 1977 г. сместило акцент в изучении на аспект влияния на динамику и клиническую картину БП генных полиморфизмов  $\alpha$ -синуклена. Влияние генных полиморфизмов APPL2, NUCKS1, LAG3, SNCA Rep1 263, LRRK2 на функционирование  $\alpha$ -синуклена и фенотипические особенности психических и нейродегенеративных заболеваний обсуждается в мировой научной литературе. Выявление генетических основ семейных случаев БП позволило идентифицировать генетические предикторы спорадической формы БП. Ассоциированными с наследственными формами БП являются гены PARK1, PARK2, PARK5, мутации которых обуславливают нарушения в убиквитин-протеасомном пути деградации белка, и PARK7, гена ядерного белка митохондрий, в норме участвующего в процессе апоптоза клеток [8-10].

Появление возможности секвенирования отдельных участков ДНК сделало возможным вне-

дрение вирусных моделей возникновения БП и интенсивного изучения особенностей локальной экспрессии мутаций генов, которые участвуют в возникновении тех или иных заболеваний, динамике распространения генных полиморфизмов в головном мозге. Актуальными представляются следующие направления исследования геномных особенностей БП: изучение особенностей генов, определяющих функционирование митохондрий и влияние мутаций митохондриальной ДНК на активность нейрона и высвобождение нейромедиаторов в синаптической щель; влияние вариаций  $\alpha$ -синуклена на функциональное состояние клетки; влияние генных мутаций лизосомальных белков на репарацию ДНК, утилизацию белка, апоптоз клеток; особенности дофаминовых рецепторов, белков-переносчиков дофамина и белков, связанных с расщеплением дофамина [8-11].

Генетический метод изучения используется и в психиатрии. В материале метаанализа M. Nagel и соавт. (2018) представлены перспективные направления изучения генеза психических заболеваний: генные полиморфизмы, влияющие на формирование и функционирование дофаминергических, серотонинергических нейронов, ГАМК-ергических средних проекционных шипиковых нейронов [12].

Благодаря нозологическому разнообразию психических заболеваний становится возможным сравнение генетического функционирования нейронов во время болезни и ремиссии на одной группе клеток, например, при изучении аддиктивных расстройств и рекуррентных депрессивных расстройств, что в силу необратимых изменений невозможно на модели спектра нейродегенеративных заболеваний.

Появление генетических методов исследования по-новому освещает генез неврологических и психических заболеваний, у которых, несмотря на фенотипические различия, выявлены общие полигенетические факторы.

Изучение генома в психиатрии отличается смещением внимания на «позитивные» проявления психических расстройств (психоз, тревога, депрессия, психомоторное возбуждение) [13-15]. В неврологии же отмечается смещение акцента на утрату или безвозвратное ухудшение качества той или иной функции (нарушения движения, необратимые изменения личностной структуры, когнитивное снижение) [16].

Перспективным представляется изучение прогностических факторов как неврологических, так и психических заболеваний. Например, локус PARK16, ответственный за репарацию ДНК и своевременную утилизацию нефункциональных бел-

ков, включающий в себя гены rs823128 (NUCKS1), rs1572931 (RAB29), rs823156 (SLC41A1), считается протективным по отношению к БП [17], но не изучен по отношению к другим заболеваниям.

Ещё одним многообещающим направлением изучения генетических особенностей психических и неврологических заболеваний является сопоставление геномного профиля заболеваний, снижающих вероятность появления друг друга. В частности, исследование генов SNAP25, SLC6A3, DAT1, DRD4, HTR1B, TPH2, SLC6A2, CDH13 не показало схожих полиморфизмов у пациентов с синдромом дефицита внимания и БП, хотя оба заболевания имеют в основе ту или иную патологию гомеостаза дофаминовой системы головного мозга [18]. Несмотря на отрицательные результаты, подобные сведения могут пролить свет на генез как психиатрических, так и неврологических болезней. Многообещающим представляется сопоставление генетических и нейрофизиологических особенностей шизофрении и БП. Последовательное манифестирование у одного пациента этих двух заболеваний представляет собой редкое явление и неоднозначную задачу для врача-клинициста [19]. В частности, на модели применения типичных антипсихотиков было показано, что не только действие на D2-рецепторы головного мозга, но и увеличение оксидативного стресса приводит к появлению симптомов паркинсонизма у психиатрических больных [20].

На первый взгляд шизофрения и спектр эндогенных заболеваний и БП имеют разный генез и разные топические локализации поражения длинных дофаминергических систем ЦНС: для БП на стадии появления моторных симптомов будет характерна преимущественная дисфункция нигростриальных путей мезостриальной системы, в то время как при шизофрении зафиксировано нарушение функционирования мезолимбических и мезостриальных систем [21]. С другой стороны, оба заболевания приводят к ухудшению социального функционирования и значимому росту экономических затрат, когнитивному снижению, сужению круга интересов и упрощению когнитивной деятельности, нарастанию зависимости от окружающих, при обоих заболеваниях могут возникать обманы восприятия, бредовые представления, аффективные и тревожные расстройства [22]. Несмотря на различные нарушения когнитивной сферы в виде нарушения ассоциативных процессов при шизофрении и преимущественно мнестических расстройств на фоне нарастания ригидности мышления при БП, отмечается ряд общих когнитивных характеристик (рабочая, вербальная память, темп работоспособности, моторные навыки, рече-

вая беглость, планирование), претерпевающих изменения при прогрессировании обоих состояний [23, 24], для каждого из заболеваний свойственны свои наиболее вероятные гены-предикторы: если для БП это гены, ответственные за поддержание целостности генома, утилизацию белков и своевременный апоптоз, то при шизофрении наиболее вероятными генами-предикторами являются допаминергические нейробласты, средние шипиковые нейроны, серотонинергические нейроны, везикулярные лептоменингеальные клетки, радиальные глиаподобные клетки, клетки-предшественники олигодендроцитов [12].

В аспекте дофаминовой дизрегуляции БП сравнима с группой расстройств импульс-контроля и склонностью к аддикциям. Например, в ряде исследований была показана обратная корреляция между курением и БП [25]. Приверженность к курению в том числе отражает способность мозга к пластическому изменению выброса дофамина в ответ на внешние воздействия, например, стимуляцию никотином через действие на ацетилхолиновую (АХ) систему. АХ-система отличается разнообразием подтипов рецепторов (9 разных видов  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц), отличающихся по локализации и степени проницаемости и генетическим особенностям. Наиболее чувствительны к никотину  $\alpha 7$ -содержащие рецепторы, расположенные на телах и терминалиях дофаминергических нейронов в вентральной зоне покрышки и компактной части черной субстанции, что позволяет никотину непосредственно влиять на импульсовое выделение дофамина. Влияние никотина также отмечается на префронтальной коре, в которой дофамин определяет исполнительную функцию, мотивацию, пластичность поведения и принятия решений за действия не только на АХ-рецепторы, но и на глутаматергическую и ГАМК-ергическую систему. Таким образом, обратная корреляция БП и состояний нарушения импульс-контроля или зависимостей от ПАВ не только является статистически важным показателем, но и показывает новые направления подходов к лечению БП и проливает свет на малоизученные до этого аспекты генеза БП [26,27].

### Материалы и методы

В обзоре были использованы 77 работ, из них 75 – статьи на тему генетики, клинических особенностей БП и психических заболеваний и 2 монографии на тему БП и психиатрии. Из 77 работ 57 были изданы в период с 2008 по 2018 г., 16 – в период с 1997 по 2007 г., 3 – в период с 1972 по 1995 г. Среди 75 статей 4 статьи освещают генетические аспекты, 38 статей – клинику и генетические особенности психиатрии, 34 – по теме клиники и генетических особенностей БП.

Из 75 статей 42 являлись исследовательскими работами (суммарно 7539 больных), а также 7 работ на модели животных и 2 работы, проведенные в лабораторных условиях путем секвенирования генома или создания гибридной модели ДНК.

В неврологических статьях (13 работ), помимо клинического наблюдения, наиболее часто использовались тестирования UPDRS, QUIP score (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale), MMSE (Mini-Mental State Examination), CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale).

В статьях с психиатрической тематикой (29 работ) отмечалось использование тестов WAIS-R (Silverstein's method with scores from the Vocabulary and Block Design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised), SCID-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV), ToM (test used to evaluate social cognition), Thematic Apperception Test, PANSS, CBCL/6–18 (Child Behavior Checklist for the age range of 6–18 years old), HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale), CDSS (Calgary depression scale for schizophrenia), MINI (Mini International

Neuropsychiatric Interview), HAMD-17 (Hamilton Rating Scale for Depression), HAMA (Hamilton Anxiety Scale).

В работе были использованы 43 обзора литературы, из которых 7 – метаанализы: 3 обзора по генетике, 7 обзоров и 2 метаанализа по психиатрии, 16 обзоров и 5 метаанализов по теме БП (см. рисунок)

Далее в обзоре рассмотрены современные исследования, освещающие некоторые генетические особенности болезни Паркинсона (БП) и генетической взаимосвязи БП и ряда психических заболеваний.

1. **COMT** – Catechol-O-methyltransferase (катехол-О-метилтрансфераза) катализирует расщепление катехоламинов: дофамина, адреналина, норадреналина. Полиморфизмы COMT в корково-стриарных путях головного мозга участвуют в формировании ранней деменции при БП независимо от прогрессии моторных нарушений [28]. У 30% в анамнезе присутствовал прием антипсихотических препаратов в целях курации психических симптомов за годы до появления двигательных проявлений.

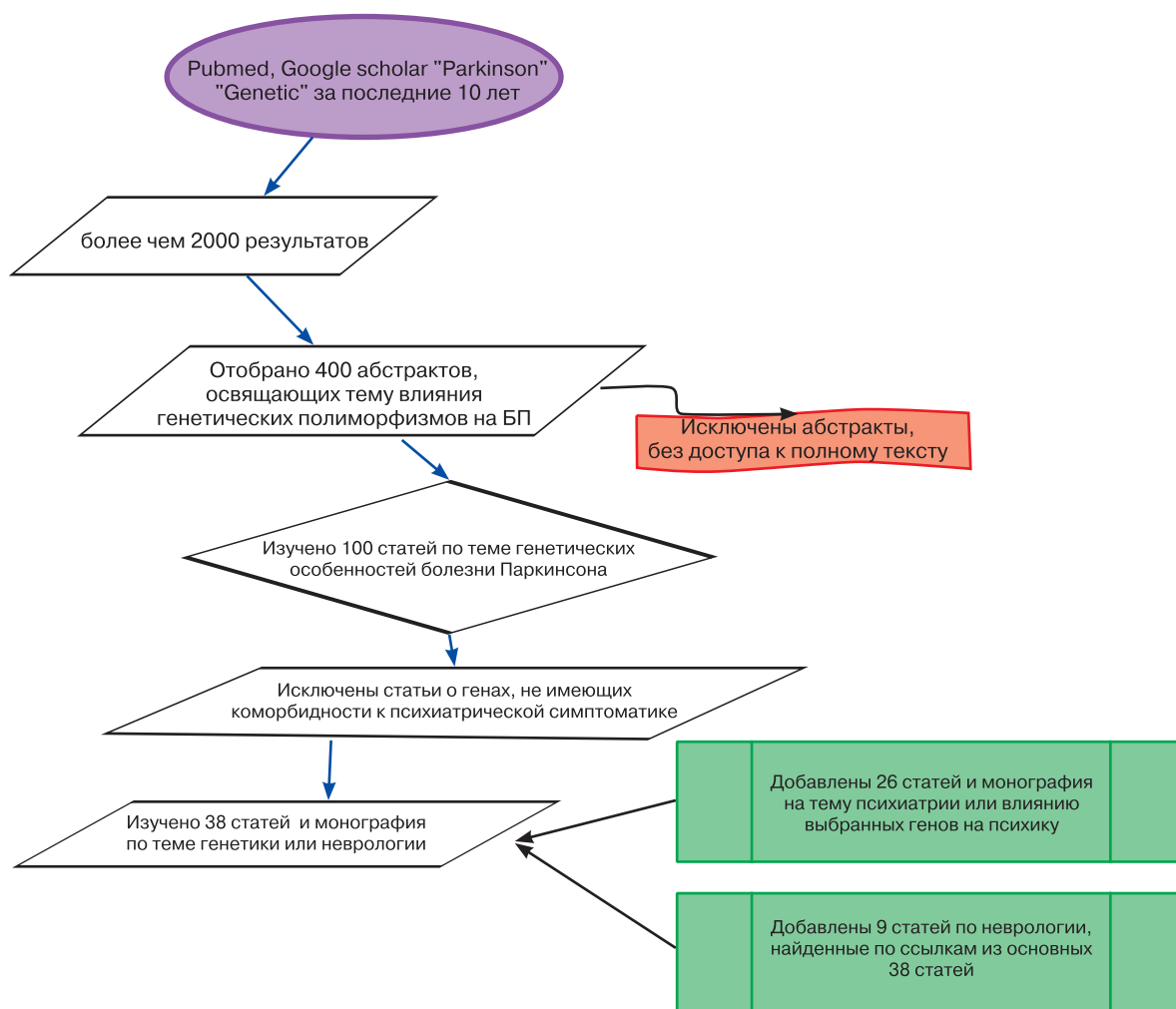


Рисунок. Схема отбора литературы.

ний БП, что впоследствии отсрочило верификацию БП в силу расширения рамок диагностического поиска [29].

Появление психических расстройств задолго до манифестации первых моторных симптомов БП освещается в рамках двух теорий. С одной стороны, концепция Н. Braak (“Braakhypothesis”, 2003) представляет психические нарушения в преморбидном периоде как проявление первых двух этапов формирования БП, во время которого происходит поражение серотонинергических ядер шва ствола мозга задолго до поражения черной субстанции. Согласно другой точке зрения, аффективная патология в преморбидном периоде БП обусловлена патологией нейробиологического субстрата, общей как для психических, так и для неврологических заболеваний [30].

Помимо БП, синдром делеции 22q11.2 (гена COMT) изучен на модели психических заболеваний: у 24% носителей полиморфизма COMT в анамнезе отмечаются симптомы психотического регистра, у 31,4% – аффективные и тревожные расстройства [31,32]. Влияние делеции гена COMT также отмечается у пациентов с шизофренией, у которых полиморфизм локуса 22q11.2 встречается в 1% случаев и определяет фенотип больных. Больные шизофренией – носители делеции 22q11.2 фенотипически отличаются ранним началом заболевания – от 12 до 26 лет, меньшей выраженностью негативных расстройств, склонностью к эксплозивным реакциям и импульсивным поступкам [33]. Носители делеции 22q11.2 отличаются также особенностями когнитивной функции: у 40% отмечались умеренная умственная отсталость, худшие результаты в ходе тестирований на моторные навыки, вербальные навыки и социальный интеллект [34].

Таким образом, общими для носителей полиморфизмов гена COMT, как больных БП, так и психиатрических пациентов, будут симптомы раннего когнитивного снижения, наличие в анамнезе психического заболевания и последующего назначения антипсихотической или дофаминергической терапии, что отражает нарушение обмена катехоламинов, вызванное генетическими особенностями фермента COMT.

2. **MAO** (моноаминоксидаза) – фермент, который участвует в катаболизме как эндогенных, так и экзогенных моноаминов и кодируется X-сцепленным геном, что обуславливает неравномерность фенотипических проявлений MAO в зависимости от пола пациента [11,12]. MAO подразделяется на два подвида: MAO-A ферментирующий адреналин, норадреналин, серотонин, гистамин, дофамин и узкоспециализированный MAO-B, субстрата для которого – фенилэтиламин и дофамин.

Полиморфизмы MAO-B, замедляющие или ускоряющие функцию моноаминоксидазы, обуславливают возникновение дискинезии на пике дозы леводопы, ускорение когнитивного снижения [35]<sup>1</sup>.

Участие полиморфизмов rs1137070 и rs3741049 (A/A аллель) фермента MAO отмечено в формировании депрессивных расстройств, в том числе не чувствительных к плацебо [36, 37], биполярных аффективных расстройств [38], шизофрении [39] и пограничного расстройства личности [40], а также формировании синдрома дефицита внимания у подростков [41, 42]. Генные вариации MAO совместно с SERT и в меньшей степени COMT определяли фенотипические особенности депрессивных больных с шизофренией в виде агрессивности, импульсивности, скорейшего нарастания негативных симптомов.

Общими для БП и психических расстройств при нарушении функционирования MAO являются быстрое снижение когнитивной функции, парадоксальность действия лекарств (дофаминергических препаратов, антидепрессантов) [43], а также предрасположенность к возникновению аффективных расстройств в течение жизни.

3. **DRD1, DRD2, DRD3** – гены рецептора дофамина. Полиморфизм гена, кодирующего D2-рецепторы (rs1800497), связан с уменьшением плотности дофаминовых рецепторов в стриатуме, что приводит к формированию симптомов паркинсонизма [44]. Носители полиморфизмов DRD2 (rs1800497) и DRD1 (rs4532 и rs4867798), несмотря на хорошую переносимость заместительной терапии дофамином, входят в группу риска формирования расстройств импульс-контроля в связи с влиянием дофаминергической терапии на вентральный стриатум, наиболее ассоциированный с симптомами патологического поиска положительного подкрепления [45, 46].

Исследования в общей популяции показали участие мутаций DRD2 в формировании нарушений контроля поведения и аддиктивных расстройств. По данным О.Н. Della Torre (2018), полиморфизм DRD2(rs6277) определяет личностные особенности детей: склонность к конфликтности и игнорированию социальных норм. Снижение плотности рецепторов DRD2/3 в стриатуме отмечается среди взрослых с нарушением функции обучения (зависимость от положительного подкрепления) [47, 48].

4. **DAT** – трансмембранный транспортёр дофамина, осуществляющий его обратный захват из синаптической щели в цитозоль клетки и ассоцииро-

<sup>1</sup> Влияние генных полиморфизмов на действие терапии описано в завершающем разделе.

ванный с большим числом нейропсихиатрических расстройств. Рецессивный полиморфизм гена DAT с вариантным числом tandemных повторов (DAT1-VNTR) 3'-области часто встречается при БП [49].

Полиморфизмы DAT1-VNTR, rs27072, rs27048 и rs2963238 отмечены у 24% больных алкоголизмом в исследовании на европейской популяции, они приводят к более тяжелым алкогольным палимпсестам и формированию зависимости, в частности к метилфениаду, блокатору DAT, обладающему психостимулирующим действием [50, 51]. Ген DAT совместно с генами COMT, дофаминовых (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4) и серотониновых рецепторов, транспортеров серотонина (HTR2A, 5HTT), и рецепторов глутамата (GRIN2B) участвует в формировании обсессивно-компульсивного поведения при БП [52].

5. **TPH2** (триптофангидроксилаза) - фермент, участвующий в синтезе серотонина и мелатонина, совместно с VMAT2 определяет функционирование серотониновой системы при БП, в то время как взаимосвязь между транспортером серотонина SERT и БП была опровергнута в метаанализе L. Gao (2014), созданном на основе 9 исследований генетических особенностей БП и связи БП с депрессией<sup>2</sup>. Триптофангидроксилаза участвует в первом этапе синтеза серотонина, катализирует присоединение -НО группы (гидроксилирование) к 5-гидрокситриптофану, влияет на транскрипцию РНК рецепторов серотонина (5HT) и преимущественно (до 50%) локализуется в стриатуме и префронтальной коре [53, 54]. В норме активность 5HT-рецепторов ингибирует действие дофамина в вентральной части покрышки и добавочном ядре головного мозга [55], при снижении уровня серотонина отмечаются понижение тонического ингибирующего действия на дофамин и нарушения в фронтостриарных путях, что выражается в импульсивном поведении, снижении критики к ошибкам и усилении поискового поведения [56, 57].

Изучение мутаций TPH2 при БП наиболее актуально в аспекте импульсивного поведения и злоупотребления дофаминергическими препаратами. Мутации TPH2 (rs1352250, rs6582078 SNPs, GGA гаплотип) определяли тяжесть аддитивного поведения при БП, не коррелирующего со снижением дозировки медикаментов [58].

Взаимосвязь TPH2 и импульсивного поведения доказана и на психиатрических выборках: полиморфизмы rs6582078 и rs1352250 предрасполагали

<sup>2</sup> Взаимосвязь транспортера серотонина подробно изучена на примере психиатрической выборки. В частности, показано влияние полиморфизмов 5-HTTLPR гена серотонинового транспортера и переносимости ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [Иванец Н.Н. и соавт., 2015].

к рисковому поведению и принятию импульсивных решений [59], а аффективные больные – носители rs7305115 A/G и G/G аллелей – входят в группу риска совершения суицидальных попыток [60].

6. **SNCA** – ген, кодирующий альфа-синуклеин, пресинаптический шаперон, является доминантным геном и встречается при семейных формах БП с доминантным наследованием. Повторяющийся полиморфизм SNCA носит название REP1; при наличии длинной аллели SNCA Rep1 263 возрастает риск развития БП: повышается риск оксидативного стресса. Снижение транскрипции SNCA хотя и является протективным фактором БП, но повышает риск злоупотребления алкоголем, что в свою очередь увеличивает вероятность возникновения полиморфизмов [61].

Хотя изучение патологии SNCA ассоциировано с двигательной сферой, важным представляется уделение внимания и немоторным аспектам БП: носители SNCA (Rep1 263) отличались быстрым ранним началом заболевания, нарастанием деменции и наличием галлюцинаций, возникавших и развивавшихся независимо от динамики двигательных симптомов [62].

7. **VMAT2** – интегральный мембранный белок, который переносит и упаковывает моноамины (дофамин, норадреналин, серотонин и гистамин) из клеточного цитозоля в синаптические везикулы и участвует в расщеплении токсического цитозольного неупакованного дофамина, который становится уязвим для создания активных форм кислорода [63]. В нигростриарном и мезолимбическом путях VMAT2 участвует в везикулярном высвобождении ГАМК. На основе амплифицированной ДНК двух африканских и европейских этнических групп выявлены полиморфизмы, увеличивающие синтез VMAT2 (rs60543597, rs12412905), что является протективным фактором БП [64]. Исследование S.P. Alter (2016), проведенное на мышах, показало, что уменьшение экспрессии гена VMAT2 (SLC18A2) не влияет на деградацию серотонинергических клеток, но увеличивает чувствительность 5-HT1A ауторецепторов, наиболее распространенных в человеческой ЦНС [65, 66]. Частичное уменьшение выработки VMAT2 (англ. «VMAT2 knockout») отрицательно влияет на элиминацию эндогенных нейротоксинов и стимулирует развитие оксидативного стресса – важного этапа патогенеза БП [67, 68]. Снижение продукции VMAT2 соотносилось с появлением апатии, не связанной с депрессией, при БП на модели мозга мышей в виде снижения потребности обустройства дома и снижения интереса к сахару при сохранении результатов плавательного теста в рамках нормы, что свидетельствует об отсутствии в поведении аффективного компонен-

та [69]. Генные мутации VMAT2 отмечаются при большинстве наркологических, психиатрических и неврологических заболеваний, а также являются одним из девяти определяющих генных маркеров шизофрении (CHGB, SLC18A2, SLC25A27, ESD, C4A/C4B, TCP1, CHL1, CTNNA2) [70].

8. **GABA** ( $\gamma$ -аминомасляная кислота – ГАМК) – тормозной нейромедиатор центральной нервной системы. ГАМК оказывает ингибирующее действие на высвобождение дофамина и норадреналина в лобных долях, при этом активность самих ГАМК-ергических нейронов находится под контролем серотонина: активация 5-НТ2С рецепторов приводит к повышению ГАМК-ергической активности и снижению дофамина в лобных долях. Данный механизм, вероятно, объясняет как появление апатии при длительной терапии антидепрессантами из группы СИОЗС, так и противоапатическое действие ингибиторов 5-НТ2С (Fluoxetine, Agomelatini) [71, 72].

Согласно данным <https://www.snpedia.com>, ресурса сообщающего информацию о полиморфизмах в геноме человека, у человека функция ГАМК зашифрована в 29 генах в различных хромосомах, имеющих множество вариантов полиморфизмов, кодирующих синтез, деградацию, транспорт и рецепторы ГАМК.

Участие ГАМК в патогенезе БП прослеживается на всех этапах формирования заболевания. На первых этапах заболевания патология функции ГАМК влияет на функционирование задних ядер блуждающего нерва, ядра языкоглоточного нерва, голубого пятна, гипоталамуса, мезолимбических и нигростриарных дофаминергических систем, что клинически проявляется в нарушениях функции желудочно-кишечного тракта, утере или изменении обоняния, нарушениях сна и появлении тревожности, ангедонии, апатии, гипомимии и затруднений мотивации движения [73, 74]. На этапах первых двигательных симптомов заболевания ГАМК отмечается дисбаланс ГАМК в ЦНС: увеличение ГАМК в стриатопалидальном комплексе способствует развитию брадикинезии и ригидности, в то время как уменьшение – тремора, брадикинезии и постуральной нестабильности. В период коллапса ГАМК-системы отмечается снижение когнитивной и моторной функции за счет влияния на стриатогипокампальный комплекс и таламокортикальную систему [75].

На данный момент отмечается определенный дефицит информации о влиянии мутаций генов ГАМК на психические и нейродегенеративные заболевания.

9. **PINK1** – рецессивный ген, влияющий на функционирование гена Parkin, активность ко-

торого определяет своевременную аутофагию деполаризированных митохондрий. В клиническом случае семейного заболевания БП, описанном L. Ephrati и соавт., у носителей мутаций PINK1 двух братьев 25 и 33 лет отмечалась ранняя манифестация заболевания в виде тревожно-депрессивного расстройства с явлениями антисоциального поведения и расстройств импульс-контроля. У родителей больных имелись расстройства поведения и склонность к аффективным заболеваниям без признаков паркинсонизма [76].

#### **Перспективы изучения генетических особенностей, коморбидной психической патологии при БП в клинической практике**

Оценка генетических особенностей в целях определения стратегии лечения пациента является распространенной практикой во всем мире [77]. Изучение таких генов ферментов, как COMT, MAO-A, MAO-B, DAT, DRD2, VMAT2, TRH2 и SNCA, является перспективным направлением персонализированного лечения БП. В таблице продемонстрированы возможные предикторы эффективности/неэффективности терапии при болезни Паркинсона.

Важным аспектом изучения генетических особенностей в клинической практике является определение перспектив проведения операции глубокой стимуляции мозга (ГСМ). E. Lohmann и соавт. (2008) проведены исследования у пациентов с БП – носителей генов Parkin по сравнению с пациентами со спорадической формой БП и гетерозиготной формой БП [78]. Ген Parkin кодирует убиквитинлигазу, регулирующую восстановление митохондриальной ДНК, деление митохондрий, своевременное устранение нефункциональных белков, отличается рецессивным наследованием, т.е. для полного фенотипического проявления необходимы две мутации в ДНК носителя. Для носителей мутаций Parkin характерны раннее начало заболевания, медленная прогрессия и хороший ответ на препараты дофаминергической терапии [79]. Через 24 мес после операции ГСМ гомозиготным Parkin-носителям требовались меньшие дозы дофаминергической терапии, однако они отличались худшими результатами при тестировании когнитивного снижения по шкале MATTIS.

Таким образом, оценка генетических особенностей в целях определения стратегии лечения пациента является распространенной практикой во всем мире [77, 80]. Изучение таких генов ферментов, как COMT, MAO-A, MAO-B, DAT, DRD2, VMAT2, TRH2 и SNCA, является перспективным направлением по разработке персонализированных стратегий терапии, основанных на оценке не только клинического статуса, но и данных об их эндофеноти-



Варианты мутаций генов, влияющие на терапию и фенотипические особенности болезни Паркинсона, перспективные для изучения в клинической практике

Суб-страт	Поли-морфизм	Хромо-сома	Фенотипические особенности	Клиническое проявление	Тесты	Количество обследованных пациентов	Автор
COMT	rs6269 rs4633 rs4818 rs4680	22	Изменение активности COMT	Быстрое нарастание когнитивного дефекта	MMSE	409	Lin C.H., 2018
COMT	COMT H/H	22	Высокая активность COMT	Потребность в высоких дозах Леводопы	-	162	Sampaio T.F., 2018
COMT	COMT L/L	22	Низкая активность COMT	Потребность в высоких дозах Леводопы	-	162	Sampaio T.F., 2018
COMT	22q11.2 делеция	22	Изменение активности COMT	Наличие психических нарушений до манифестации БП, высокая распространенность психических немоторных нарушений на фоне приема Леводопы	-	Систематический обзор 45 клинических случаев	Boot E., 2015
MAO-B	MAO-B A/A	X-хромосома	Снижение активности MAO-B	Возникновение дискенезии на фоне пика дозы Леводопы	-	95 пациентов	Bialecka M., 2004
MAO-B	MAO-B G/G	X-хромосома	Повышение активности MAO-B	Потребность в высоких дозах Леводопы	-	95 пациентов	Bialecka M., 2004
DAT	rs3836790 rs28363170	5	Повышение основной концентрации транспортера дофамина	Лучший эффект L-DOPA на моторные функции (походка)	UPDRS	61 пациент	Moreau C., 2015
DRD2	rs1800497 (TaqlA полиморфизм A1/A1 A1/A2)	11	Снижение базового уровня дофамина в полосатом теле	Увеличение риска расстройств импульс-контроля на фоне дофаминергической терапии	UPDRS CES-D MMSE QUIP	11 пациентов	McDonel K.E., 2018
VMAT2	rs60543597, rs12412905	10	Увеличение выработки VMAT2	Уменьшение риска БП	-	Аmplificиrowанное ДНК африканских и европейских образцов	Glatt C.E., 2006
TRH2	rs1352250, rs6582078, GGA гаплотип	12	Уменьшение выработки TRH2	Увеличение риска расстройств импульс-контроля	Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale QUIP MMSE 154 пациента	154 пациента	Gao L., 2014
SNCA	SNCA (Repl 263)	4	Усиление экспрессии SNCA	Повышение риска раннего начала БП, осложненного психотическими явлениями и нарастанием деменции	-	426 пациентов	Corrado L., 2018

пе, а также отражает переход от нозологического подхода изучения как психических, так и неврологических расстройств к дименсиональному.

**Литература**

I. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical Neurol.* 2014; 14(5): 310-322. doi:10.1136/practneurol-2013-000741.

2. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of non-motor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(11): 1641-1649. doi:10.1002/mds.22643.
3. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17(5): 427-42. doi:10.1212/wnl.17.5.427.PMID 6067254.
4. Снежневский А.В. Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование. Под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина; 1972. [Snezhevsky A.V. Schizophrenia. Multidisciplinary research. Snezhnevskogo A.V., editor. Moscow: Medicine; 1972. In Russian].
5. Katunina E, Titova N. The epidemiology of non-motor symptoms in PD (cohort and other studies). In: Chaudhuri KR, Titova N, editors. *Non-motor Parkinson's: The Hidden Face.* Intern. Rev. Neurobiol. Vol. 33. Cambridge, MA: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2017. doi:10.1016/bs.irn.2017.05.012. 13.
6. Gelders G, Baekelandt V, Perren AV. Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *J. Immunol. Res.* 2018; 1-12. doi:10.1155/2018/4784268.
7. Chang D, Nalls MA, Hallgrimsdóttir IB, Hunkapiller J, van der Brug M, Cai F et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nature Genetics.* 2017; 49(10): 1511-16. doi:10.1038/ng.3955.
8. George G, Singh S, Lokappa SB, Varkey J. Gene co-expression network analysis for identifying genetic markers in Parkinson's disease- a three-way comparative approach. *Genomics.* 2018. doi:10.1016/j.ygeno.2018.05.005.
9. Freeze B, Acosta D, Pandya S, Zhao Y, Raj A. Regional expression of genes mediating trans-synaptic alpha-synuclein transfer predicts regional atrophy in Parkinson disease. *NeuroImage: Clin.* 2018; 18: 456-466. doi:10.1016/j.nicl.2018.01.009.
10. Corrado L, De Marchi F, Tunesi S, Oggioni GD, Carecchio M, Magistrelli L et al. The Length of SNCARep1 Microsatellite May Influence Cognitive Evolution in Parkinson's Disease. *Front. Neurol.* 2018; 9. doi:10.3389/fneur.2018.00213.
11. Wooten GF. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J. Neurol., Neurosurgery & Psychiatry.* 2004; 75(4):637-639. doi:10.1136/jnnp.2003.020982.
12. Nagel M, Jansen PR, Stringer S, Watanabe K, de Leeuw CA, Bryois J et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for neuroticism in 449,484 individuals identifies novel genetic loci and pathways. *Nat Genet.* 2018; 50(7):920-927. doi:10.1038/s41588-018-0151-7.
13. St Clair D. Copy Number Variation and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2009. 35(1), 9-12. doi:10.1093/schbul/sbn147.
14. Cook EH, Scherer SW. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature.* 2008; 455(7215): 919-923. doi:10.1038/nature07458.
15. Adams DH, Close S, Farmen M, Downing AM, Breier A, Houston JP. Dopamine receptor D3 genotype association with greater acute positive symptom remission with olanzapine therapy in predominately caucasian patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Human Psychopharmacology: Hum Psychopharmacol.* 2008; 23(4): 267-274. doi:10.1002/hup.930.
16. Domingo A, Klein C. Genetics of Parkinson disease. *Neurogenetics, Part I Handbook Clin. Neurol.* 2018: 211-227. doi:10.1016/b978-0-444-63233-3.00014-2.
17. Bai Y, Dong L, Huang X, Zheng S, Qiu P, Lan F. Associations of rs823128, rs1572931, and rs823156 polymorphisms with reduced Parkinson's disease risks. *NeuroReport.* 2017; 28(14): 936-941. doi:10.1097/wnr.0000000000000846.
18. Geissler JM, Romanos M, Gerlach M, Berg D, Schulte C et al. No genetic association between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and Parkinson's disease in nine ADHD candidate SNPs. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2017; 9(2): 121-127. doi:10.1007/s12402-017-0219-8.
19. Gadit A. Schizophrenia and Parkinson's disease: challenges in management. *BMJ Case Rep.* 2011. doi:10.1136/bcr.11.2011.5108.
20. Ghanemi A. Schizophrenia and Parkinson's disease: Selected therapeutic advances beyond the dopaminergic etiologies. *Alexandria J. Med.* 2013; 49(4): 287-291. doi:10.1016/j.ajme.2013.03.005.
21. Birtwistle J, Baldwin D. Role of dopamine in schizophrenia and Parkinson's disease. *Brit. J. Nursing.* 1998; 7(14): 832-841. doi:10.12968/bjon.1998.7.14.5636.
22. Aro S, Aro H, Keskimäki I. Socio-economic Mobility among Patients with Schizophrenia or Major Affective Disorder a 17-Year Retrospective Follow-Up. *Brit. J. Psychiat.* 1995; 166 (6): 759-767. doi:10.1192/bjp.166.6.759.
23. Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В., Воинкова Е.Е. Когнитивные нарушения у больных шизофренией на разных этапах течения заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова.* 2016; 116(4): 10ю [Petrova N.N., Dorofeykova M.V., Voinkova E.E. Cognitive disorders in patients with schizophrenia at different stages of the disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im SS Korsakova.* 2016; 116(4): 10. In Russian]. doi:10.17116/jnevro20161164110-15.
24. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М: Медпресс-информ, 2012. [Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson's disease. Moscow: Medpress-inform; 2012. In Russian].
25. Ritsner MS. *Brain Protection in Schizophrenia, Mood and Cognitive Disorders.* Dordrecht: Springer; 2010.
26. Livingstone PD, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the ascending dopamine pathways. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 78(7): 744-755. doi:10.1016/j.bcp.2009.06.004.
27. Quik M, O'Leary K, Tanner CM. Nicotine and Parkinson's disease: Implications for therapy. *Movement Dis.* 2008; 23 (12): 1641-1652. doi:10.1002/mds.21900.
28. Lin CH, Fan JY, Lin HI, Chang CW, Wu YR. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genetic variants are associated with cognitive decline in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 50: 48-53. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.02.015.
29. Boot E, Butcher NJ, Udow S, Marras C, Mok KY, Kaneko S et al. Typical features of Parkinson disease and diagnostic challenges with microdeletion 22q11.2. *Neurology.* 2018; 90(23). doi:10.1212/wnl.0000000000005660.
30. Wang S, Mao S, Xiang D, Fang C. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018; 86: 186-192. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.05.025.
31. Fung WL, McEvilly R, Fong J, Silversides C, Chow E, Bassett A. Elevated Prevalence of Generalized Anxiety Disorder in Adults With 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry.* 2010; 167(8): 998-998. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101463.
32. Wither RG, Borlot F, MacDonald A, Butcher NJ, Chow EWC, Bassett AS et al. 22q11.2 deletion syndrome lowers seizure threshold in adult patients without epilepsy. *Epilepsia.* 2017; 58(6): 1095-1101. doi:10.1111/epi.13748.
33. Bassett AS, Chow EW. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Psychiatry Rep.* 2008; 10(2): 148-157. doi:10.1007/s11920-008-0026-1.
34. Chow EW, Watson M, Young DA, Bassett AS. Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006; 87(1-3): 270-278. doi:10.1016/j.schres.2006.04.007.
35. Bialecka M, Drożdżik M, Kłodowska-Duda G, Honczarenko K, Gawrońska-Szklarz B, Opala G et al. The effect of monoamine oxidase B (MAOB) and catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms on levodopa therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2004; 110 (4): 260-266. doi:10.1111/j.1600-0404.2004.00315.x.
36. Zhang J, Chen Y, Zhang K, Yang H, Sun Y, Fang Y et al. A cis-phase interaction study of genetic variants within the MAOA gene

- in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010; 68(9): 795-800. doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.004.
37. Leuchter AF, McCracken JT, Hunter AM, Cook IA, Alpert JE. Monoamine oxidase a and catechol-o-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29(4): 372-377. doi:10.1097/jcp.0b013e3181ac4aaf.
38. Lin YM, Davamani F, Yang WC, Lai TJ, Sun HS. Association analysis of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder in Han Chinese. *Behav Brain Funct*. 2008;4(1): 21. doi:10.1186/1744-9081-4-21.
39. Wei YL, Li CX, Li SB, Liu Y, Hu L. Association study of monoamine oxidase A/B genes and schizophrenia in Han Chinese. *Behav Brain Funct*. 2011; 7(1): 42. doi:10.1186/1744-9081-7-42.
40. Ni X, Sicard T, Bulgin N, Bismil R, Chan K, McMain S et al. Monoamine oxidase A gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatr Gene*. 2007;17 (3): 153-157. doi:10.1097/ypg.0b013e328016831c.
41. Huang S, Cook DG, Hinks LJ, Chen XH, Ye S, Gilg JA et al. CYP2A6, MAOA, DBH, DRD4, and 5HT2A genotypes, smoking behavior and cotinine levels in 1518 UK adolescents. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15 (12): 839-850. doi:10.1097/01213011-200512000-00002.
42. Li J, Kang C, Zhang H, Wang Y, Zhou R, Wang B et al. Monoamine oxidase A gene polymorphism predicts adolescent outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007; 144B (4): 430-433. doi:10.1002/ajmg.b.30421.
43. Aboukarr A, Giudice M. Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Can J Hosp Pharm*. 2018; 71 (3). doi:10.4212/cjhp.v71i3.2586.
44. McDonnell KE, van Wouwe NC, Harrison MB, Wylie SA, Claassen DO. Taq1A polymorphism and medication effects on inhibitory action control in Parkinson disease. *Brain Behav*. 2018; 8(7). doi:10.1002/brb3.1008.
45. Heiden P, Heinz A, Romanczuk-Seiferth N. Pathological gambling in Parkinson's disease: what are the risk factors and what is the role of impulsivity? *Eur J Neurosci*. 2016; 45(1): 67-72. doi:10.1111/ejn.13396.
46. Zainal Abidin S, Tan EL, Chan SC, Jaafar A, Lee AX, Abd Hamid MH et al. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behavior among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2015; 15(1). doi:10.1186/s12883-015-0316-2.
47. Della Torre OH, Paes LA, Henriques TB, de Mello MP, Celeri EHRV, Dalgalarondo P et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms and externalizing behaviors in children and adolescents. *BMC Med Genet*. 2018; 19(1). doi:10.1186/s12881-018-0586-9.
48. Dang LC, Samanez-Larkin GR, Castellon JJ, Perkins SF, Cowan RL, Zald DH. Individual differences in dopamine D2 receptor availability correlate with reward valuation. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2018; 18(4): 739-747. doi:10.3758/s13415-018-0601-9.
49. Aversa D, Martini A, Guatteo E, Pisani A, Mercuri NB, Berretta N. Reversal of dopamine-mediated firing inhibition through activation of the dopamine transporter in substantia nigra pars compacta neurons. *Brit. J. Pharmacol*. 2018; 175 (17): 3534-3547. doi:10.1111/bph.14422.
50. Moreau C, Meguig S, Corvol JC, Labreuche J, Vasseur F, Duhamel A et al. Polymorphism of the dopamine transporter type 1 gene modifies the treatment response in Parkinson's disease. *Brain*. 2015; 138(5): 1271-1283. doi:10.1093/brain/awv063.
51. Le Strat Y, Ramoz N, Pickering P, Burger V, Boni C, Aubin HJ et al. The 3' part of the dopamine transporter gene DAT1/SLC6A3 is associated with withdrawal seizures in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;32(1):27-35. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00552.x.
52. Cormier F, Muellner J, Corvol JC. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012;120(4): 665-671. doi:10.1007/s00702-012-0934-4.
53. Gao L, Gao H. Association between 5-HTTLPR polymorphism and Parkinson's disease: a meta analysis. *Mol Biol Rep*. 2014; 41(9): 6071-6082. doi:10.1007/s11033-014-3484-z.
54. Cilia R, Benfante R, Asselta R, Marabini L, Cereda E, Siri C et al. Tryptophan hydroxylase type 2 variants modulate severity and outcome of addictive behaviors in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 29: 96-103. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.05.017.
55. Daw ND, Kakade S, Dayan P. Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Netw*. 2002; 15(4-6):603-616. doi:10.1016/s0893-6080(02)00052-7.
56. Nakamura K, Matsumoto M, Hikosaka O. Reward-dependent modulation of neuronal activity in the primate dorsal raphe nucleus. *J Neurosci*. 2008; 28(20): 5331-5343. doi:10.1523/jneurosci.0021-08.2008.
57. Rogers RD. The Roles of Dopamine and Serotonin in Decision Making: Evidence from Pharmacological Experiments in Humans. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 36(1): 114-132. doi:10.1038/npp.2010.165.
58. Cilia R, Benfante R, Asselta R, Marabini L, Cereda E, Siri C et al. Tryptophan hydroxylase type 2 variants modulate severity and outcome of addictive behaviors in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 29: 96-103. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.05.017.
59. Juhasz G, Downey D, Hinvest N, Thomas E, Chase D, Toth ZG et al. Risk-taking behavior in a gambling task associated with variations in the tryptophan hydroxylase 2 gene: relevance to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 35(5): 1109-1119. doi:10.1038/npp.2009.216.
60. Ke L, Qi ZY, Ping Y, Ren CY. Effect of SNP at position 40237 in exon 7 of the TPH2 gene on susceptibility to suicide. *Brain Res*. 2006; 1122(1): 24-26. doi:10.1016/j.brainres.2006.09.007.
61. Levey DF, Le-Niculescu H, Frank J, Ayalew M, Jain N, Kirilin B et al. Genetic risk prediction and neurobiological understanding of alcoholism. *Transl Psychiatry*. 2014; 4(5). doi:10.1038/tp.2014.29.
62. Corrado L, Marchi FD, Tunesi S, Oggioni GD, Carecchio M, Magistrelli L et al. The Length of SNCARep1 Microsatellite May Influence Cognitive Evolution in Parkinson's Disease. *Front. Neurol*. 2018; 9. doi:10.3389/fneur.2018.00213.
63. Lohr KM, Miller GW. VMAT2 and Parkinson's disease: harnessing the dopamine vesicle. *Expert Rev Neurother*. 2014; 14(10):1115-1117. doi:10.1586/14737175.2014.960399.
64. Glatt CE, Wahner AD, White DJ, Ruiz-Linares A, Ritz B. Gain-of-function haplotypes in the vesicular monoamine transporter promoter are protective for Parkinson disease in women. *Hum Mol Genet*. 2005;15(2): 299-305. doi:10.1093/hmg/ddi445.
65. Alter SP, Stout KA, Lohr KM, Taylor TN, Shepherd KR, Wang M et al. Reduced vesicular monoamine transport disrupts serotonin signaling but does not cause serotonergic degeneration. *Exp. Neurol*. 2016; 275: 17-24. doi:10.1016/j.expneurol.2015.09.016.
66. Gilliam TC, Freimer NB, Kaufmann CA, Powchik PP, Bassett AS, Bengtsson U et al. Deletion mapping of DNA markers to a region of chromosome 5 that cosegregates with schizophrenia. *Genomics*. 1989; 5(4): 940-944. doi:10.1016/0888-7543(89)90138-9.
67. Eiden LE, Weihe E. VMAT2: a dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1216(1): 86-98. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05906.x.
68. Takahashi N, Miner LL, Sora I, Ujike H, Revay RS, Kostic V et al. VMAT2 knockout mice: Heterozygotes display reduced amphetamine-conditioned reward, enhanced amphetamine locomotion, and enhanced MPTP toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94(18): 9938-9943. doi:10.1073/pnas.94.18.9938.
69. Baumann A, Moreira CG, Morawska MM, Masneuf S,

Baumann CR, Noain D. Preliminary Evidence of Apathetic-Like Behavior in Aged Vesicular Monoamine Transporter 2 Deficient Mice. *Front Hum Neurosci.* 2016; 10. doi:10.3389/fnhum.2016.00587.

70. Chu TT, Liu Y. An integrated genomic analysis of gene function correlation on schizophrenia susceptibility genes. *J. Hum. Genet.* 2010; 55(5): 285-292. doi:10.1038/jhg.2010.24.

71. Berg KA, Harvey JA, Spampinato U, Clarke WP. Physiological relevance of constitutive activity of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2005; 26(12): 625-630. doi:10.1016/j.tips.2005.10.008.

72. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 306(3): 954-964. doi:10.1124/jpet.103.051797.

73. Stefanis L.  $\alpha$ -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(2). doi:10.1101/cshperspect.a009399.

74. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E V Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24(2): 197-211. doi:10.1016/s0197-4580(02)00065-9.

75. Błaszczyk JW. Parkinson's Disease and Neurodegeneration: GABA-Collapse Hypothesis. *Front Neurosci.* 2016; 10. doi:10.3389/fnins.2016.00269.

76. Ephraty L, Porat O, Israeli D, Cohen OS, Tunkel O, Yael S et al. Neuropsychiatric and cognitive features in autosomal-recessive early parkinsonism due to PINK1 mutations. *Mov Disord.* 2007; 22(4): 566-569. doi:10.1002/mds.21319.

77. Abul-Husn NS, Owusu Obeng A, Sanderson SC, Gottesman O, Scott SA. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014; 227. doi:10.2147/pgpm.s48887.

78. Lohmann E, Welter ML, Fraix V, Krack P, Lesage S, Laine S et al. Are parkin patients particularly suited for deep-brain stimulation? *Mov Disord.* 2008; 23(5): 740-743. doi:10.1002/mds.21903.

79. Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaake S, Westenberger A, Vollstedt EJ et al. Genotype-Phenotype Relations for the Parkinsons Disease Genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene Systematic Review. *Mov Disord.* 2018; 33(5): 730-741. doi:10.1002/mds.27352.

80. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г., Рагимов А.А., Дашкова Н.Г., Кузнецов О.Е и др. Взаимосвязь полиморфизмов генов белков-переносчиков серотонина и дофамина (SLC6A4, SLC6A3) с переносимостью антидепрессантов разных классов. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2015; 17(3): 13–21. [Ivanets N.N., Kinkulkina M.A., Tikhonova Y.G., Ragimov A.A., Dashkova N.G., Kuznetsov O.E. et al. Association of serotonin and dopamine transporters genes (SLC6A4, SLC6A3) polymorphisms with tolerance of different classes of antidepressants. *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2015; 17(3): 13–21. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author

Рагимова Айнура / Ragimova Aynur  
ragimovaasia@gmail.com

Конфликт интересов отсутствует

# Ассоциация полиморфизма гена фактора некроза опухоли с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и ИБС

Л.О. Минушкина<sup>1</sup>, В.А. Бражник<sup>1,2</sup>, Н.Д. Селезнева<sup>1,2</sup>, О.С. Чумакова<sup>1</sup>, М.А. Евдокимова<sup>1</sup>, Р.Р. Гулиев<sup>3</sup>, Г.И. Спешиллов<sup>4</sup>, Д.А. Затейщиков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» г. Москвы,

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» Российской академии наук, Москва,

<sup>4</sup>Геномная лаборатория ООО "РидСенс", Москва

## Left ventricular hypertrophy of arterial hypertension in patients with CHD is associated with polymorphism of the tumor necrosis factor gene

L.O. Minushkina<sup>1</sup>, V.A. Brazhnik<sup>1,2</sup>, N.D. Selezneva<sup>1,2</sup>, O.S. Chumakova<sup>1</sup>, M.A. Evdokimova<sup>1</sup>, R.R. Guliev<sup>3</sup>, G.I. Speshilov<sup>4</sup>, D.A. Zateyshchikov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 51, Moscow, Russia,

<sup>3</sup>Institute of Biochemical Physics N.M. Emanuel Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia,

<sup>4</sup>Genome Center "ReadSense", Russia

### Аннотация

Целью исследования было изучить возможную ассоциацию полиморфного варианта G (-308)A гена фактора некроза опухоли альфа (TNF) со структурой и функцией миокарда у больных с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Больные отобраны для исследования из числа включенных в наблюдательные программы ОРАКУЛ I и II (ORACLE - Observation after Acute Coronary syndrome for development of treatment options). Обследовано 875 больных с АГ, средний возраст  $62,7 \pm 12,57$  года [531 мужчина (60,8%) и 344 женщины (39,2%)]. В обследованной группе было 137 (15,8%) больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, 645 (73,7%) имевших в анамнезе ИБС до включения в исследования, 78 (9,0%) перенесли инсульт, 519 (59,3%) имели АГ 3-й степени тяжести. Распределение частот аллелей и генотипов гена TNF [AA – 7 больных (0,7%), генотип AG – 237 больных (27,1%), генотип GG – 631 больной (72,1%)] отличалось от ожидаемого согласно уравнению Харди–Вайнберга за счет снижения частоты редкого гомозиготного генотипа: хи-квадрат 9,87,  $p < 0,005$ . У больных с ГЛЖ достоверно ниже оказалась частота генотипа GG, аллеля G и выше частота аллеля A гена TNF. Носители аллеля A в гомо- и гетерозиготном состоянии имели больший ИММЛЖ, более низкую фракцию выброса левого желудочка и соотношение пиковых скоростей E и A. При многофакторном регрессионном анализе независимо связанными с увеличением ИММЛЖ оказались мужской пол, уровень систолического давления, возраст больных и наличие в генотипе аллеля A гена TNF.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, фактор некроза опухоли, ген, полиморфизм.

### Abstract

The aim of the study was to study the possible association of the polymorphic variant G (-308) A of the tumor necrosis factor alpha (TNF) gene with the structure and function of the myocardium in patients with arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD). Patients were selected for the study from those included in the observation programs of ORACLE I and II (ORACLE - Observation after Acute Coronary syndrome for development of treatment options). A total of 875 patients with hypertension were examined, with an average age of  $62.7 \pm 12.57$  years (531 men (60.8%) and 344 women (39.2%)).

In the examined group, there were 137 (15.8%) patients suffering from type 2 diabetes mellitus, 645 (73.7%) with a history of coronary artery disease before inclusion in the study, 78 (9.0%) suffered a stroke, 519 (59.3%) had hypertension of 3 severities. The frequency distribution of alleles and genotypes of the TNF gene (AA - 7 patients (0.7%), AG genotype - 237 patients (27.1%), GG genotype - 631 patients (72.1%)) differed from those expected by Hardy-Weinberg equation by reducing the frequency of the rare homozygous genotype: chi-square 9.87,  $p < 0.005$ . In patients with LVH, the frequency of the GG genotype, allele G and the frequency of allele A of the TNF gene were significantly lower. Allele A carriers in the homo- and heterozygous state had a greater LVMI, a lower left ventricular ejection fraction, and a ratio of peak rates E and A. In a multifactorial regression analysis, the male gender, the level of systolic pressure, the age of patients, and the presence of genotype allele A of the TNF gene.

**Key words:** arterial hypertension, left ventricular myocardial hypertrophy, tumor necrosis factor, gene, polymorphism.

*Ссылка для цитирования:* Минушкина Л.О., Бражник В.А., Селезнева Н.Д., Чумакова О.С., Евдокимова М.А., Гулиев Р.Р., Спешиллов Г.И., Затейщиков Д.А. Ассоциация полиморфизма гена фактора некроза опухоли с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и ИБС. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2019; 1: 69–74.

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО) – один из провоспалительных цитокинов, не только участвующий в регуляции процессов воспаления, но и влияющий на формирование инсулинорезистентности, активацию ренин-ангиотензиновой системы (РААС) и активацию факторов роста. Показано, что повышение уровня фактора некроза опухоли ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска. Известно, что этот фактор ассоциирован не только с формированием иммунного ответа, но и с развитием атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, нарушений коагуляции. Найдены экспериментальные подтверждения участия фактора некроза опухоли альфа в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у животных [1]. При этом ГЛЖ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями является дополнительным фактором риска неблагоприятных исходов. Это определяет интерес к патогенетическим механизмам развития ГЛЖ, в частности связанным и с активацией системы воспаления. Экспрессия ФНО в значительной мере определяется генетическими факторами, одним из вариантов которых является полиморфизм G(-308)A, локализующийся в области промотера гена.

В связи с этим целью нашего исследования было изучить возможную ассоциацию полиморфного варианта G(-308)A гена фактора некроза опухоли альфа (TNF) со структурой и функцией миокарда у больных с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС).

### Материалы и методы

Больные отобраны для исследования из числа включенных в наблюдательные программы ОРАКУЛ (ORACLE - ObserVation after Acute Coronary syndrome for deveLopment of trEatment options) - регистры ОРАКУЛ I (2004-2009 гг.) и ОРАКУЛ II (2014-2018 гг.). Всего в исследованиях наблюдалось 2695 больных, перенесших эпизод острого коронарного синдрома. Для оценки ассоциации параметров структуры и функции миокарда с полиморфизмом гена TNF были отобраны 875 больных с АГ, которым проведено эхокардиографическое исследование, а также не переносившие крупноочаговый инфаркт миокарда и не имеющие клапанных пороков сердца. Средний возраст составил  $62,7 \pm 12,57$  года, мужчин – 531 (60,8%), у женщин – 344 (39,2%). 137 (15,8%) больных страдали сахарным диабетом 2-го типа, у 645 (73,7%) в анамнезе имела ИБС до включения в исследования, 78 (9,0%) перенесли инсульт, 519 (59,3%) имели АГ 3-й степени тяжести.

При эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании в М-режиме на уровне хорд митрально-

го клапана из парастернального доступа по длинной оси сердца определяли конечный диастолический (КДР), конечный систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux и N. Reichek, 1977 [2]:

$$1,04 \times \{(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3\} - 13,6.$$

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела (Корнельский критерий: верхней границей нормы считали  $115 \text{ г/м}^2$  для мужчин и  $95 \text{ г/м}^2$  для женщин).

Глобальную диастолическую функцию левого желудочка оценивали по трансмитральному кровотоку с применением импульсно-волновой доплер-эхокардиографии из апикального доступа на уровне четырехмерной позиции с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана. Определяли следующие показатели: максимальную скорость раннего ( $E_{\text{max}}$ ) наполнения ЛЖ, максимальную скорость позднего ( $A_{\text{max}}$ ) наполнения ЛЖ, их отношения  $E/A$ , время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ.

Определение аллелей и генотипов гена TNF проводили с помощью ПЦР. В работе использовали 2.5х реакционную смесь для ПЦР-РВ, содержащую SynTaq ДНК-полимеразу с ингибирующими активностью фермента антителами (ЗАО "Синтол", Москва). Олигонуклеотидные праймеры синтезированы ЗАО "Евроген" (Москва). Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных методом экстракции смесью фенола и хлороформа после инкубации образцов крови с протеиназой К в присутствии 0,1% додецилсульфата натрия. Идентификацию аллелей полиморфных маркеров проводили с помощью гибридационно-флуоресцентного анализа (TaqMan® анализ) на амплификаторе в режиме реального времени Bio-Rad CFX96 C1000 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) в 25 мкл реакционной смеси следующего состава: 2.5х реакционная смесь для ПЦР-РВ, 4 пкмоль каждого праймера и зонда, 25 нг геномной ДНК.

Условия амплификации фрагмента ДНК: предварительная денатурация  $95^\circ\text{C}/2 \text{ мин}$ ,  $95^\circ\text{C}/10 \text{ с}$ ,  $60^\circ\text{C}/60 \text{ с}$  – 40 циклов. Состав праймеров и зондов представлен в табл. 1.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 23.0. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных па-

Таблица 1

Использованные праймеры и зонды

Праймер	Аллель	Последовательность
Прямой	-	TGGAAGTTAGAAGGAAACAGAC
Обратный	-	ACACAAGCATCAAGGATACC
Зонд 1	G	FAM-CCGTCCCCATGCCC-BHQ1
Зонд 2	A	HEX-CCGTCTCATGCCC-BHQ1

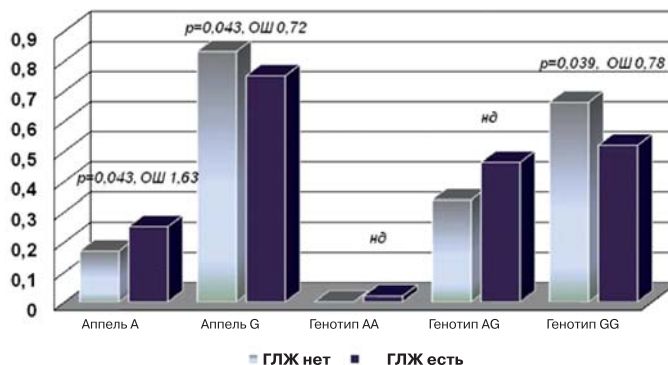


Рисунок. Распределение частот генотипов гена TNF у больных с наличием и отсутствием ГЛЖ.

ФНО - фактор некроза опухоли альфа  
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

раметров соответствовало нормальному, для анализа применяли параметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и стандартное отклонение от среднего ( $M \pm SD$ ). Для оценки достоверности различия средних использовали *t*-тест. Дискретные величины сравнивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки независимости влияния различных факторов на гипертрофию миокарда использовали логистическую регрессию. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, были включены в многофакторный анализ. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди–Вайнберга ( $p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$ ) и рассчитывалась с помощью программного калькулятора Ген Эксперт.

Результаты и обсуждение

Распределение частот аллелей и генотипов гена TNF [AA – 7 больных (0,7%), генотип AG – 237 больных (27,1%), генотип GG – 631 больной (72,1%)] отличалось от ожидаемого согласно уравнению Харди–Вайнберга за счет снижения частоты редкого гомозиготного генотипа: хи-квадрат

9,87,  $p < 0,005$ . Распределение частот аллелей и генотипов в группах больных с ГЛЖ и без нее представлено на рисунке. У больных с ГЛЖ достоверно ниже оказалась частота генотипа GG, аллеля G и выше – частота аллеля A гена TNF.

Всего в обследованной группе ГЛЖ имелась у 400 больных. В этой группе было больше мужчин. Пациенты с ГЛЖ оказались старше по возрасту, имели более высокий уровень систолического артериального давления (АД), чаще регистрировалась недостаточность кровообращения. У больных с ГЛЖ отмечался более низкий уровень скорости клубочковой фильтрации (табл. 2).

Носители аллеля А в гомо- и гетерозиготном состоянии имели больший ИММЛЖ, более низкую фракцию выброса левого желудочка и соотношение пиковых скоростей Е и А (табл. 3). Таким образом, носительство аллеля А в гетеро- и гомозиготном состоянии ассоциировалось с гипертрофией миокарда левого желудочка, а также с формированием диастолической дисфункции левого желудочка и снижением сократимости миокарда.

Клиническая характеристика больных в зависимости от наличия у них ГЛЖ

Таблица 2

Параметры	Больные без ГЛЖ (n=475)	Больные с ГЛЖ (n=400)	p
Пол муж/жен	278/197 (58/41%)	253/147 (67/33%)	0,046
Возраст, годы	58,2 ± 1,35	64,8 ± 1,02	0,001
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	66 (14,1)	71 (17,8)	нд
Длительность ГБ, годы	13,1 ± 1,29	13,3 ± 1,09	нд
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 ± 0,47	28,3 ± 0,33	нд
Максимальное систолическое АД, мм рт.ст.	184,1 ± 3,3	195,3 ± 2,86	0,01
Максимальное диастолическое АД, мм рт.ст.	103,5 ± 2,17	108,1 ± 1,45	нд
Недостаточность кровообращения, n (%)	197 (42%)	227 (52%)	0,001
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	64,8 ± 16,79	60,9 ± 18,78	0,005

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ГБ-гипертоническая болезнь; АД- артериальное давление; СКФ-скорость клубочковой фильтрации.

Параметры структуры и функции миокарда левого желудочка у больных с разными генотипами полиморфного маркера G(-308)A гена TNF

Параметры	Генотип GG	Генотип GA	Генотип AA	<i>p</i>
ТМЖП, мм	12,13±2,478	11,49±5,187	13,14±7,714	нд
ТЗСЛЖ, мм	10,88±1,512	11,07±5,095	11,57±4,434	нд
КДР ЛЖ, мм	47,25±4,528	49,55±7,575	50,14±9,139	нд
Диаметр корня аорты, мм	25,87±6,756	28,00±6,565	27,50±6,164	0,037
Диаметр ЛП, мм	38,84±6,119	38,60±5,532	37,50±6,547	нд
ФВ ЛЖ, %	62,67±10,619	58,00±11,650	56,55±11,848	0,001
ММЛЖ, г	253,1±59,237	259,3±82,76	270,9±93,19	нд
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	131,35±31,079	139,74±53,514	151,65±41,313	0,020
E <sub>max</sub> , м/с	89,10±3,618	71,96±2,114	55,86±17,582	0,021
A <sub>max</sub> , м/с	76,91±2,2025	77,26±5,122	57,86±10,447	нд
Соотношение E/A	1,36±0,927	1,04±0,554	0,99±0,356	0,013

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Учитывая различия в основных клинических характеристиках групп больных с ГЛЖ и без нее, был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ ассоциации клинических факторов и генотипа гена TNF с развитием ГЛЖ (табл. 4). Для включения в регрессионный анализ протяженные факторы (возраст и уровень САД) были преобразованы в дискретные. По возрасту больные разбиты на 2 группы по медиане показателя (60 лет). По максимальному уровню АД больные разбиты на группы по уровню, соответствующему АГ 3-й степени (выше и ниже 180 мм рт.ст.). При многофакторном регрессионном анализе независимо связанными с увеличением ИММЛЖ оказались мужской пол, уровень систолического давления, возраст больных и наличие в генотипе аллеля А гена TNF.

Возможная ассоциация между активацией процессов воспаления и формированием гипертрофии

миокарда активно обсуждается в литературе. Вовлечение ФНО в процесс формирования гипертрофии миокарда подтверждается рядом клинических и экспериментальных данных. В исследовании, включавшем 764 больных с АГ, было показано, что уровни ФНО и ИЛ-6 являются более значимыми предикторами развития концентрического ремоделирования и концентрической гипертрофии левого желудочка, чем гемодинамические факторы и уровень систолического артериального давления в частности. При этом уровень АД в большей степени определял увеличение массы миокарда [3]. У больных с гипертрофической кардиопатией регистрируется достоверно более высокий уровень фактора некроза опухоли, ИЛ-6 и сывороточно-го амилоида Р по сравнению с сопоставимым здоровым контролем. При этом у больных с локальным фиброзом миокарда выше уровень интерлей-

Таблица 4

Регрессионный анализ независимости ассоциации клинических факторов с ГЛЖ у больных с А

Факторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ [95%ДИ]	<i>p</i>	ОШ [95%ДИ]	<i>p</i>
Мужской пол	2,28[1,66-3,13]	0,001	1,54 [1,02–2,03]	0,048
Возраст старше 60 лет	2,62[1,92-3,59]	0,001	1,71 [1,34–2,28]	0,01
САД > 180 мм рт. ст.	2,20[1,57-3,07]	0,002	1,86 [1,22–2,64]	0,002
Недостаточность кровообращения	2,44[1,81-3,30]	0,001	1,76[0,96-2,58]	0,053
СКФ (MDRD) < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	1,76[1,03-2,28]	0,039	1,12[0,86-2,48]	0,086
Носительство аллеля А полиморфного маркера А(-308)G гена TNF	2,36[1,09-4,93]	0,005	1,97 [1,12–2,89]	0,003

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.



кинов 1 и 4, а также матриксных металлопротеиназ, что свидетельствует о разных механизмах развития этих заболеваний [4]. В группе пациентов с болезнью Фабри, с наличием значительного повышения уровня ФНО, экспрессии рецепторов ФНО была показана ассоциация уровня этих маркеров с выраженностью гипертрофии миокарда и формированием диастолической дисфункции миокарда, а также с повышением уровня BNP и клинической картиной сердечной недостаточности [5].

В экспериментах на мышах было показано, что повышение экспрессии ФНО и его рецепторов может быть триггером формирования гипертрофической кардиопатии и гипертрофии миокарда при аортальном стенозе [6]. Также на экспериментальных животных была показана сильная ассоциация между уровнем циркулирующего ФНО и активацией процессов фиброза миокарда и почек у животных с повышенным АД [7].

Ассоциацию между развитием гипертрофии миокарда и повышением уровня фактора некроза опухоли объясняют тем, что ФНО усиливает воздействие ангиотензина II на экспрессию различных факторов роста. Этот механизм опосредуется наличием общего сигнального пути для ФНО и ангиотензина II. Этот сигнальный путь также связан с механизмами антиоксидантной защиты и включает в себя митоген-активируемую протеинкиназу, трансформирующий фактор роста бета 1 и ядерный фактор каппа-В. (MAPK/TGF- $\beta$ /NF- $\kappa$ B). Подобный механизм взаимодействия ФНО и РААС недавно был подтвержден в экспериментах на животных [8].

В нашем исследовании мы не оценивали плазменный уровень ФНО, но использовали генетический маркер в гене TNF, ассоциированный с изменением экспрессии фактора.

Ген TNF картирован в хромосомном регионе 6p23-q12. Одним из наиболее интересных полиморфных вариантов гена является замена G(-308)A, локализуемая в промоторе гена. Показаны ассоциации редкого аллеля А этого полиморфного варианта с бронхиальной астмой, псориазом, псориатическим артритом и системной красной волчанкой [9–11].

Есть достаточно много данных об ассоциации полиморфного маркера G(-308)A с риском коронарных осложнений [12]. Подобные данные были получены в том числе и нашей группой в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ОРАКУЛ [13]. Мы изучали также ассоциацию между полиморфизмом этого гена и изменениями миокарда у больных с аортальным стенозом, однако ассоциации не выявлено [14].

В литературе есть данные об ассоциации аллеля А полиморфного маркера G(-308)A гена TNF

с развитием гестационной гипертензии и преэклампсии, полученные на группе из 1623 беременных [15]. Интересны также данные об ассоциации аллеля А с уровнем систолического артериального давления и уровнем инсулина плазмы крови у больных с метаболическим синдромом, полученные в метаанализе, включающем более 800 больных [16]. Есть данные и об ассоциации носительства аллеля А с риском развития диабетической нефропатии [17].

В нашем исследовании мы впервые показали ассоциацию аллеля А полиморфного маркера G(-308)A гена TNF с развитием гипертрофии миокарда у больных с артериальной гипертензией и формированием диастолической и систолической дисфункции миокарда. Эти данные подтверждают возможную роль сигнального пути ФНО в формировании изменений миокарда и создают предпосылки для дальнейших исследований.

### Литература

1. Jaffr F, Callebert J, Sarre A, Etienne N, Nebigil CG, Launay JM. Involvement of the serotonin5-HT<sub>2B</sub> receptor in cardiac hypertrophy linked to sympathetic stimulation: control of interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha cytokine production by ventricular fibroblasts. *Circulation*. 2004; 110(8): 969-974.
2. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation*. 1977; 55: 613-618.
3. Norton GR, Peterson VR, Robinson C, Norman G, Libhaber CD, Libhaber E et al. Independent of left ventricular mass, circulating inflammatory markers rather than pressure load are associated with concentric left ventricular remodeling. *Int. J. Cardiol*. 2019; 274: 342-347. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.059.
4. Fang L, Ellims AH, Beale AL, Taylor AJ, Murphy A, Dart AM. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Transl. Res*. 2017; 9(11): 5063-5073.
5. Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, Boutin M, Jain-Ghai S, Khan A et al. Elevated Inflammatory Plasma Biomarkers in Patients With Fabry Disease: A Critical Link to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Heart. Assoc*. 2018; 7(21): e009098. doi: 10.1161/JAHA.118.009098.
6. Sung PH, Chua S, Chen KH, Sun CK, Li YC, Huang CR et al. Role of double knockdown of tPA and MMP-9 on regulating the left ventricular function and remodeling followed by transverse aortic constriction-induced hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Am. J. Transl. Res*. 2018; 10(9): 2781-2795.
7. Dionisio LM, Luvizoto MJ, Gribner C, Carneiro D, Carvalho V, Robes F et al. Biomarkers of cardio-renal syndrome in uremic myocardiopathy animal model. *J. Bras. Nefrol*. 2018; 40 (2): 105-111. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-3878.
8. Sriramula S, Francis J. Tumor Necrosis Factor - Alpha Is Essential for Angiotensin II-Induced Ventricular Remodeling: Role for Oxidative Stress. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0138372. doi:10.1371/journal.pone.0138372.
9. Aoki T, Hirota T, Tamari M, Ichikawa K, Takeda K, Arinami T et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J. Hum. Genet*. 2006; 51: 677-685.
10. Balding J, Kane D, Livingstone W, Mynett-Johnson L, Bresnihan B, Smith O et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis. Rheum*. 2003; 48: 1408-1413.

11. Lee YH, Harley JB, Nath S.K. Meta-analysis of TNF alpha promoter -308A/G polymorphism and SLE susceptibility. *Europ.J. Hum. Genet.* 2006; 14: 364-371.

12. Kazemi E, Jamialahmadi K, Avan A, Mirhafez SR, Mohiti J, Pirhoushiaran M et al. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$ -308 G/A gene polymorphism with coronary artery diseases: An evidence-based study. *J. Clin. Lab. Anal.* 2018;32 (1). doi: 10.1002/jcla.22153.1

13. Бражник В.А., Минушкина Л.О., Аверкова А.О., Зубова Е.А., Рогожина А.А., Евдокимова М.А. и др. Полиморфизм гена TNF у больных с острым коронарным синдромом: данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23(10): 22-27. [Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Averkova A.O., Zubova E.A., Rogozhina A.A., Evdokimova M.A. et al. Polymorphism of TNF gene in acute coronary syndrome patients: data from the registries ORACLE I and ORACLE II. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 23(10): 22–27. In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-22-27.

14. Типтева Т.А., Чумакова О.С., Бакланова Т.Н., Волошина Н.М., Бровкин А.Н., Никитин А.Г. и др. Однонуклеотидный полиморфизм C(-592)A гена интерлейкина-10 ассоциирован с аортальным стенозом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2017; 1: 24-31. [Tipteva T.A., Chumakova O.S., Brovkin A.N., Nikitin A.G., Nosikov V.V., Zateyshchikov D.A. Single-nucleotide polymorphism C(-592)A ofinterleukin-10 gene is associated with

calcific aortic valve stenosis. *Kremlin Medicine Journal.* 2017; 1: 24-31. In Russian].

15. Chen YP, Pfab T, Slowinski T, Richter CM, Godes M, Hoche B. Impact of genetic variation of tumor necrosis factor- $\alpha$  on gestational hypertension. *Chin. Med. J. (Engl).* 2006 May 5; 119(9): 719-724.

16. Sookoian SC, González C, Pirola CJ. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes. Res.* 2005; 13(12):2122-2131.

17. Lee SH, Lee TW, Ihm CG, Kim MJ, Woo JT, Chung JH. Genetics of diabetic nephropathy in type 2 DM: candidate gene analysis for the pathogenic role of inflammation. *Nephrology (Carlton).* 2005; 10 Suppl: 32-36.

**Для корреспонденции/Corresponding author**

Минушкина Лариса Олеговна /Minushkina Larisa  
minushkina@mail.ru

*Конфликт интересов отсутствует*

# Роль сахарного диабета в развитии коронарного атеросклероза у лиц трудоспособного возраста: клинико-генетические аспекты. Обзор литературы

Ж.В. Зюзина

ГБУЗ «Городская поликлиника № 62» Департамента здравоохранения Москвы

## The role of type 2 diabetes mellitus in the development of coronary atherosclerosis in people of working age: a clinical genetic study. Literature review

Zh.V. Zyuzina

City Polyclinic No. 62 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

### Аннотация

В данном обзоре приведен анализ современной научной литературы по исследованию генетических маркеров риска патологических состояний и заболеваний, имеющих многофакторную природу и представляющих глобальную социальную и медицинскую значимость ввиду высокого риска инвалидизации и смертности людей, особенно трудоспособного возраста. Представлены различные направления в изучении генома человека при сахарном диабете, коронарном атеросклерозе, ишемической болезни сердца и ее осложнениях, имеющиеся генетические корреляции и связи полиморфизмов генов, отвечающих за многочисленные звенья патогенеза рассматриваемых заболеваний. Кроме того, показан противоречивый характер результатов научных исследований в зависимости от изучаемых популяций, выборки и стран мира. Все вышеперечисленное представляет большой интерес для дальнейших научных работ в данном направлении, поиска новых биохимических и генетических маркеров для оценки индивидуального генетического риска, осуществления первичных профилактических мероприятий и разработки оптимальных терапевтических схем в последующем.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, однонуклеотидные полиморфизмы, генетические маркеры риска.

### Abstract

This review presents an analysis of modern scientific literature on the study of genetic risk markers for pathological conditions and diseases that are of a multifactorial nature and are of global social and medical significance due to the high risk of disability and mortality of people, especially of working age. There are presented different directions in the study of the human genome in diabetes, coronary atherosclerosis, coronary heart disease and its complications, existing genetic correlations and connections of the polymorphisms of the genes responsible for many components of pathogenesis of these diseases. In addition, the controversial nature of research results is shown, depending on the populations studied, the sample and countries. All of the above is of great interest for further scientific work in this area, searching for new biochemical and genetic markers for the assessment of individual genetic risk, implementation of primary preventive measures and development of optimal therapeutic regimens in the future.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, coronary atherosclerosis, coronary heart disease, single nucleotide polymorphism, genetic risk markers.

*Ссылка для цитирования: Зюзина Ж.В. Роль сахарного диабета в развитии коронарного атеросклероза у лиц трудоспособного возраста: клинико-генетические аспекты. Обзор литературы. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 75-86.*

Атеросклероз коронарных артерий является главной патогенетической основой развития ишемической болезни сердца (ИБС) — многофакторной патологии, по-прежнему определяющей высокий риск инвалидизации и смертности среди людей трудоспособного возраста в настоящее время, смертность составляет примерно 30% от всех ле-

тальных исходов в развитых странах [1, 2]. Сахарный диабет (СД) 2-го типа, как известно, является одним из значимых факторов риска развития ИБС и ее осложнений. Так, например, риск развития инфаркта миокарда (ИМ) увеличивается в 2.4 раза, значительно снижается продолжительность жизни. В свою очередь, ИБС является основной

причиной смерти при СД 2-го типа [3, 4]. Развитие СД в более молодом возрасте сопряжено с более высоким риском осложнений ИБС [5]. По результатам крупного российского исследования NATION у 19,3% взрослого населения в возрасте от 20 до 79 лет был выявлен «предиабет», у 5,4% диагностирован СД 2-го типа, причем более чем у половины пациентов заболевание было обнаружено впервые [6]. Считается, что быстрое распространение в мире заболеваемости населения СД имеет характер «неинфекционной эпидемии», по прогнозам ВОЗ к 2025 г. будет около 380 млн больных с СД, однако, согласно данным Международной диабетической федерации (IDF), уже в 2011 г. число больных СД во всем мире достигло 366 млн человек, при этом около 90% из них страдают СД 2-го типа, в России — около 3,1 млн пациентов с СД [7, 8]. При этом атеросклероз при СД 2-го типа развивается на 10-15 лет раньше, встречается у пациентов обоих полов с одинаковой частотой, отличается значительным прогрессированием и поражением коронарного русла с вовлечением дистальных отделов, в результате ИБС при СД 2-го типа диагностируется в 2-4 раза чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, а смертность от ИБС с сопутствующим СД 2-го типа как у мужчин, так и у женщин выше в 2 и 3 раза соответственно [9–11]. Наблюдение за пациентами с нестабильной стенокардией или Q-негативным ИМ в течение 2 лет показало, согласно данным регистра Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS), что СД независимо от других факторов увеличивал риск смертельного исхода на 57% [12]. До сих пор точные механизмы взаимосвязи между ИБС и «диабетическим» атеросклерозом остаются до конца не изученными, несмотря на имеющиеся данные о

том, что СД 2-го типа представляет собой независимый и значимый фактор риска ИБС.

Знание механизмов, участвующих в усилении атеросклеротических процессов<sup>1</sup> у больных СД 2-го типа, постоянно расширяется. Патогенез диабетического атеросклероза сложен, включает в себя не только влияние гипергликемии, но и дислипидемии, изменения секреции гормонов, помимо инсулина, и провоспалительные процессы. Установлено, что влияние гипергликемии на процессы атерогенеза в стенке сосуда реализуется путем развития генерализованной дисфункции эндотелия, оксидативного стресса и нарастания концентрации конечных гликозилированных продуктов обмена<sup>2</sup>. При этом показано, что перечисленные процессы повышают адгезию моноцитов к эндотелию сосудов, что в последующем приводит к их проникновению сосудистой стенки и активации атерогенеза [9, 16, 17]. Оксидативный стресс индуцирует воспаление; воспаление повышает продукцию АФК. Оксидативный стресс и воспаление снижают активность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и чувствительность к инсулину. Всё это образует порочный круг, который увеличивает сложность процесса формирования диабет-ассоциированного атеросклероза [13]. Эти пути напрямую способствуют экспрессии воспалительных факторов и последующему прогрессированию атеросклероза. Поэтому предотвращение сосудистого оксидативного стресса может быть обоснованной терапевтической стратегией.

СД характеризуется ассоциацией с множественными факторами риска коронарного атеросклероза и ИБС. Оценка их значимости проводилась в исследовании United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) [18]. Исследование вклю-

<sup>1</sup> Атеросклероз представляет собой сложный процесс, который рассматривается как воспалительный ответ на повреждение сосудистой стенки и образование жировых полосок, которые развиваются до атероматозных бляшек с последующей дестабилизацией и разрывом. Эндотелиальная дисфункция является ранним этапом нарушения сосудистого гомеостаза и приводит к избыточной выработке провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и молекулы адгезии, в частности межклеточная молекула адгезии-1, молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и Е-селектин. Это приводит к повышенной адгезии моноцитов и Т-клеток к эндотелию сосудов, их инфильтрации и повреждению интимы сосудов. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , способствуют скоплению макрофагов в субэндотелиальных слоях, которые поглощают окисленные липопротеины низкой плотности (ox-LDL), вследствие чего формируются пенистые клетки и их скопления способствуют образованию жировых полосок. Последующая активация матриксных металлопротеиназ, деградация коллагена, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиальных клеток способствуют развитию атеросклеротической бляшки [13].

<sup>2</sup> С 1950-х годов была установлена и описана роль гипергликемии в стимулировании гиперпродукции активных форм кислорода (АФК) через электрон-транспортную цепь митохондрий, что приводит к накоплению супероксид-радикалов в митохондриях и к развитию сосудистых повреждений, связанных с диабетом. Так, избыток супероксид-радикалов приводит к разрывам нитей ДНК, активации ядерной поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, которая ингибирует глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, шунтируя ранние продукты обмена глюкозы в патогенные сигнальные пути. Прогрессирование атеросклероза формируется из-за усиленного образования внутриклеточных конечных продуктов гликирования, активации протеинкиназы С, полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы. Эти пути могут способствовать дополнительной продукции сосудистых АФК, активирующих провоспалительные пути, связанные с ключевыми молекулярными процессами атерогенеза [14]. Избыток АФК ускоряет процесс воспаления при атеросклерозе за счёт увеличения образования ox-LDL, инсулинорезистентности, активации убиквитинзависимых путей деградации белков и уменьшения активности адипонектина, АМФ-активируемой протеинкиназы и эндотелиальной NO-синтазы [15].

чало более 5 тыс. пациентов с впервые диагностированным СД, без предшествующего поражения сердечно-сосудистой системы, наблюдавших в течение продолжительного периода времени (в среднем 7-9 лет). При этом оказалось, что наиболее значимыми (в порядке значимости) факторами риска ИБС при СД являются: повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипергликемия, артериальная гипертензия и курение. С-реактивный белок (СРБ) также является подтвержденным в проспективном исследовании независимым фактором риска ИБС при СД 2-го типа. Так, было установлено, что повышение уровня СРБ (>3 мг/л) было предиктором смерти в результате ИБС независимо от половых, возрастных характеристик, уровня общего холестерина (ОХ), длительности СД, уровня глюкозы крови, артериальной гипертензии, вредных привычек (курения), индекса массы тела [19].

Установлено, что ключевым патогенетическим фактором развития СД 2-го типа является инсулинорезистентность (ИР)<sup>3</sup> [23]. Кроме того, у пациентов с СД 2-го типа и ИР существует характерный липидный спектр (повышенный уровень триглицеридов, сниженный уровень липопротеидов высокой плотности, нормальный или повышенный уровень ЛПНП), имеются качественные изменения спектра ЛПНП, более интенсивно происходят процессы окисления частиц ЛПНП [23, 24]. В итоге перечисленные патогенетические аспекты, влияние ИР, а также гипергликемия играют роль в процессе атерогенеза посредством индукции воспаления, вазоконстрикции и усиления тромбообразования [9, 25]. Представляет интерес исследование К. Shinozaki и соавт. (1996), в котором была выявлена значимая взаимосвязь выраженности ИР и коронарного атеросклероза<sup>4</sup> (при ангиографическом подтверждении последнего) [31].

В настоящее время выявлены новые предикторы риска ИБС, а именно генетические факто-

ры, отвечающие за метаболизм липидов, иммунное воспаление, функцию эндотелия, обмен глюкозы, ремоделирование сердца и сосудов [32]. В связи с вышесказанным продолжается активное выявление молекулярно-генетических предикторов ИБС и ее неблагоприятного течения.

СД 2-го типа, как и ИБС, является заболеванием с полигенным типом наследования, с вовлечением большого числа генов в развитие патологического процесса, при этом процессы, обусловленные этими генами, тесно взаимодействуют между собой, что создаёт определённые трудности изучения генетических основ этих заболеваний. Анализ современной научной литературы показывает зачастую противоречивый характер результатов исследований в разных странах и популяциях. Данное наблюдение представляет большой интерес для дальнейших исследований. В литературе описаны различные направления изучения генетических маркеров, ответственных за разные патогенетические звенья развития сердечно-сосудистых осложнений.

За последние 10 лет отмечается значительное накопление генетических данных благодаря снижению затрат на генотипирование и новым генетическим разработкам. Эти новые технологии в сочетании с мутацией генотипов (условное приписывание им свойств на основании статистических предположений) позволяют проводить более быструю, эффективную с точки зрения затрат и всеобъемлющую оценку общих генетических вариантов в масштабах всего генома. Например, исследования общегеномных ассоциаций (genome-wide association studies – GWAS), такие как CARDIOGRAM, C4D и DIAGRAM, привели к открытию 87 генетических вариантов, связанных с ИБС, и 58 генетических вариантов, ассоциированных с СД 2-го типа, благодаря использованию данных 63 746 пациентов в исследуемой группе и 130 681 в контрольной и 34 840 в исследуемой и 114 981 в контрольной группах соответственно [33, 34]. Эти большие наборы данных обеспечивают достаточную силу для обнаружения

<sup>3</sup> В механизме развития ИР важную роль играет наличие ожирения центрального типа, стимулирующее ее возникновение различными путями. Например, свободные жирные кислоты обладают блокирующим действием на ингибирование инсулином процессов глюконеогенеза. При ожирении увеличивается секреция цитокинов (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , ИЛ-6), влияющих на чувствительность клеток и тканей-мишеней к инсулину. Жировая ткань обладает гормон-продуцирующей функцией. Гормоны лептин и резистин, попадая в системный кровоток, тормозят транспорт глюкозы и угнетают инсулин-опосредованный захват глюкозы в клетках, кроме того, резистин участвует в воспалительных процессах в эндотелии и пролиферативных процессах в гладкомышечных клетках сосудов [20–22].

<sup>4</sup> Согласно ангиографическим данным у больных СД наблюдается более распространенное и диффузное (трехсосудистое или многосегментарное поражение коронарной артерии), атеросклеротическое сосудистое поражение, с более выраженной кальцификацией коронарных сосудов и меньшей развитостью коллатерального кровообращения [26–28]. При этом для атеросклеротической бляшки при диабете характерны увеличение объема липидного ядра и эрозий, инфильтрация воспалительными клетками, а во вновь образовавшихся бляшках обнаруживается большее число некротических областей, что способствует сужению просвета коронарных сосудов и проявлениям ишемии [29]. При нестабильной стенокардии у больных СД по данным ангиографии чаще встречаются эрозированные бляшки и интракоронарные тромбы [30].

генетических ассоциаций, которые, возможно, не достигли бы значимости в рамках генома в менее объёмных исследованиях, а также способность идентифицировать дополнительные локусы в патофизиологии диабета и определять потенциальные мишени для лекарств.

Использование больших генетических наборов данных позволяет глубже понять механизмы, связывающие диабет с коронарным атеросклерозом и промботическими осложнениями. Так, предыдущие исследования показали, что существует генетическая связь между диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [35]. В. Bulik-Sullivan и соавт. (2015) изучали генетическую корреляцию между 276 парами сложных признаков с использованием суммарной оценки из 24 GWAS [36]. Авторы показали, что коронарный атеросклероз коррелирует с СД 2-го типа ( $p=3,12 \times 10^{-7}$ ) и HbA1C ( $p=0,006$ ). Хотя это исследование показывает, что существует генетическая корреляция между диабетом и локусами коронарного атеросклероза на уровне всего генома, поиск конкретных вариантов, связанных как с атеросклерозом, так и с диабетом, может представлять определенные сложности. Например, в исследовании R.A. Scott и соавт. (2016) отмечалось, что миссенс вариант (rs10305492) в области кодирования гена рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1R) ассоциирован с более низким уровнем глюкозы натощак и сниженным риском как диабета, так и ССЗ [38]. Тем не менее до недавнего времени по-прежнему не хватало прямых доказательств, показывающих общий биологический путь или локус по всему геному, что скорее всего связано с недостаточно сильными GWAS-исследованиями.

С помощью метода GWAS можно оценить до 2 000 000 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms – SNP). Этот подход позволяет выявлять ассоциации SNP с конкретным полигенным заболеванием. Например, V. Steinthorsdottir и соавт. (2007) выявили ассоциацию полиморфизма гена CDKAL1 с СД 2-го типа, которая в дальнейшем подтвердилась в ряде других работ [37]. Однако, по данным E.J. Cheon и соавт. (2018), полиморфизм гена CDKAL1 также связан с особенностями транспорта ЛПВП [39]. Эти результаты указывают на генетическую общность развития атеросклероза и СД 2-го типа. Исследования GWAS дают возможность проводить изучение общих генетических вариантов полигенных заболеваний (СД 2-го типа, ИБС) в больших масштабах, что позволяет идентифицировать новые потенциальные локусы этих заболеваний. С момента начала активного использования GWAS были проведены крупные исследования общегеномных ассоциаций

как для СД 2-го типа (DIAGRAMw3, MAGIC), так и для коронарного атеросклероза и ИБС (CARDIoGRAM, C4D). При последующем анализе ассоциаций в этих исследованиях были выявлены общие ключевые локусы для СД 2-го типа и коронарного атеросклероза на 2-й и 9-й хромосомах (2q36.3-IRS1 и 9p21.3). Большая доля «перекрестных» генетических факторов риска приходится на аллели, отвечающие за гликемический обмен. Так, например, аллели, отвечающие за уровень инсулина натощак (FI-raising alleles), непосредственно связаны с риском возникновения СД 2-го типа и с нарушениями липидного обмена, а также с увеличением массы тела, что в свою очередь приводит к повышению сердечно-сосудистого риска (ССР) [40]. При более детальном изучении локуса 9p21.3 выявлены SNP как для СД 2-го типа, так и для коронарного атеросклероза, однако они связаны не с генами, кодирующими белок, а с длинной некодирующей РНК ANRIL, ближайшими белок-кодирующими генами к которой являются CDKN2A и CDKN2B. ANRIL влияет на экспрессию CDKN2A/B на эпигенетическом уровне, что приводит к прогрессированию атеросклероза и повышению рисков сердечно-сосудистых осложнений [41]. В ряде исследований также отмечается, что нарушения регуляции экспрессии CDKN2A/B вследствие особенностей активности ANRIL не только влечет за собой сердечно-сосудистые осложнения, но и повышает риск возникновения СД 2-го типа и некоторых других патологий [42]. В результате исследований этих генов была сформулирована концепция механизма их влияния на развитие кардиологических и метаболических заболеваний. CDKN2A/B–ANRIL модулируют развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) путем воздействия на пролиферацию клеток и формирование определенных фенотипов иммунных клеток, что приводит к прогрессированию атеросклероза. Помимо этого, изменения фенотипов иммунных клеток влияют на ИР и приводят к возникновению СД 2-го типа. Более того, данные гены участвуют в контроле обмена глюкозы, влияя на секрецию инсулина, функцию  $\beta$ -клеток и синтез глюкозы в печени [43].

W. Zhao и соавт. (2017) провели GWAS-исследование в разных этнических группах для изучения общей генетической этиологии диабета и ишемической болезни сердца. В данное исследование были включены 265 678 пациентов с СД 2-го типа и 260 365 пациентов с ИБС. Авторы выявили 16 новых локусов, ассоциированных с диабетом, и один – с ИБС. В исследовании было подтверждено, что генетически опосредованное увеличение риска диабета ассоциировано с более вы-

соким риском ИБС ( $p < 10^{-8}$ ). Кроме того, авторы также показали, что 24% локусов, ассоциированных с диабетом, также ассоциированы с ИБС ( $p < 10^{-25}$ ). Этот совместный анализ также выявил 8 генетических вариантов, которые были связаны как с СД 2-го типа, так и с ИБС. Было показано, что аллель, повышающий риск СД 2-го типа, также увеличивает риск ИБС для 7 из 8 генетических вариантов, выявленных при совместном анализе. Эти 7 генетических вариантов включают в себя: 3 генетических варианта, которые ранее были связаны с диабетом 2-го типа (гены TCF7L2, HNF1A, и STRB1/2), 2 генетических варианта, которые ранее были связаны с ИБС (MRAS и ZC3HC1), и 2 новых генетических варианта, которые были связаны с СД 2-го типа (MIR17HG и CCDC92). Интересно, что восьмой генетический вариант из совместного анализа (rs4420638 в локусе гена APOE) был связан с повышенным риском СД 2-го типа (ОШ 1.08; 95%ДИ=1.05-1.11;  $p=8.8 \times 10^{-8}$ ) и уменьшением риска развития ИБС (ОШ 0.89; 95%ДИ=0.85-0.93;  $p=1.8 \times 10^{-6}$ ). Последний генетический вариант также был связан с увеличением соотношения ЛПВП и индексом талия/бедро, а также со снижением ЛПНП, ОХ, триглицеридов и размера частиц ЛПНП [44].

Несколько крупных проспективных наблюдательных исследований, основанных на принципах Менделевской рандомизации<sup>5</sup>, показали, что диабет является значимым фактором риска ССЗ. Сотрудничество по выявлению факторов риска (ERFC) показало, что у пациентов с диабетом имелся в 2 раза больший риск развития ССЗ (ОР 2.00; 95%ДИ=1.83-2.19, в 102 исследованиях) [46]. Аналогичным образом, у пациентов с диабетом имелся в 2 раза более высокий риск смерти по сосудистым причинам по сравнению с таковым у пациентов без диабета (ОР 2.32; 95%ДИ=2.11-2.56, в 97 исследованиях) [47].

В отечественных и зарубежных исследованиях в течение длительного периода времени проводится изучение наследственной предрасположенности к таким многофакторным заболеваниям, как СД 2-го типа, а также развитию атеросклероза и его осложнений ввиду необходимости более точной диагностики этих заболеваний и выбора оптимальной терапевтической схемы. Исследова-

ние полиморфных вариантов генов-кандидатов, вовлеченных в патогенез изучаемых многофакторных заболеваний, имеет большую практическую значимость.

В литературе имеются данные о вкладе частых и редких вариантов нуклеотидной последовательности генов, участвующих в обменных, физиологических, воспалительных процессах и т.д. (например, регуляция уровня липопротеидов крови) [48]. В исследованиях показано, что регуляторные пептиды ассоциированы с распространенностью атеросклероза, а также влияют на воспалительные процессы в стенке сосуда [49]. Адипонектин является гормоном, регулирующим уровень глюкозы крови и процессы окисления жирных кислот. Низкий уровень адипонектина связан со снижением окисления липидов, повышением концентрации триглицеридов и нарушением потребления глюкозы тканями. Уменьшение адипонектина в плазме отмечается у пациентов, страдающих ожирением и СД 2-го типа [50].

Поскольку на уровень адипонектина в плазме влияют генетические факторы, такие как SNP гена адипонектина (ADIPOQ), расположенного на хромосоме 3q27, имеются многочисленные данные о наличии ассоциаций между полиморфизмами ADIPOQ и ИБС, СД 2-го типа, ожирением и ИР. Некоторые исследования указывают на связь SNP указанного гена с ИБС и СД 2-го типа [51]. Наиболее распространенными и изученными SNP гена ADIPOQ являются rs2241766 и rs1501299. В rs2241766 полиморфизм проявляется заменой T/G во 2-м экзоне, а в rs1501299 – заменой G/T во 2-м интроне. Влияния SNP на развитие ИБС у пациентов с СД 2-го типа были отмечены в ряде исследований, однако результаты являются зачастую противоречивыми. Так, в исследовании S. Vassì и соавт. (2004) [52] и E. Filippi и соавт. (2005) [53] никаких ассоциаций между полиморфизмом rs2241766 и риском ИБС у больных СД 2-го типа не обнаружено. Однако в исследовании L. Foucan и соавт. (2013) [54] и M. Mofarragh и соавт. (2016) [55] выявлены значимые ассоциации.

При исследовании ассоциаций полиморфизма rs1501299 с ИБС определенная протективная роль была отмечена в исследовании L. Qi и соавт. (2006) и S. Vassì и соавт. (2004) [52, 56]. В работе L. Foucan

<sup>5</sup> Использование аналитического метода, называемого Менделевской рандомизацией, является полезным инструментом для выявления потенциальных причинно-следственных связей генетических вариантов. Этот анализ основан на принципе, заключающемся в том, что генетические варианты связаны как с заболеванием, так и с фактором риска и могут быть унаследованы или не унаследованы согласно случайному процессу распределения, который происходит во время мейоза гамет. Менделевская рандомизация гарантирует, что на анализ не повлияют факторы, которые могут приводить к погрешностям в оценке ассоциаций, например, конфаундинг-факторы и обратная причинность. Кроме того, МР-анализ может помочь прогнозировать потенциальные эффекты лекарственных препаратов, когда по результатам РКИ есть только ограниченные доказательства [45]. Принятие принципов Менделевского рандомизационного анализа позволяет проверить, являются ли отношения причинными, а также определить силу причинной связи.

и соавт. (2013) [54] не было найдено значимой ассоциации между rs1501299 и ИБС, однако в исследовании G. Mohammadzadeh и соавт. (2016) [57], наоборот, отмечалась ассоциация указанного полиморфизма с повышенным риском ИБС. Спорные результаты возникали из-за различных популяций и небольших выборок пациентов.

Для лучшего понимания потенциальных ассоциаций между полиморфизмами rs2241766 и rs1501299 и риском ИБС у больных сахарным диабетом 2-го типа был проведен метаанализ 12 исследований с общим количеством пациентов 3996 и контрольной группой, состоящей из 8876 человек [58]. Для оценки корреляции полиморфизма rs2241766 были включены все 12 исследований с 2136 пациентами в исследуемой группе и 3391 в контрольной; для rs1501299 - 1860 пациентов в исследуемой группе и 5485 в группе контроля по данным 10 исследований. Не выявлено значимых ассоциаций полиморфизма rs2241766 с ИБС при СД 2-го типа на основании комбинированных результатов всех исследований. Тем не менее в исследованиях обнаружена значительная гетерогенность. Для дальнейшего изучения был проведен анализ подгрупп, и в различных подгруппах были обнаружены значимые ассоциации. Результаты показали, что полиморфизм rs2241766 был ассоциирован со снижением риска ИБС в рецессивной модели (GG против GT+TT: ОШ=0.45; 95%ДИ=0.27-0.73;  $p=0.001$ ) в подгруппе, состоящей из исследований, включавших более 500 пациентов. Однако в подгруппе, включавшей исследования с проведением генотипирования (методом ПЦР-ПДРФ) в рецессивной модели, отмечался повышенный риск ИБС (GG против GT+TT: ОШ=2.05; 95%ДИ=1.23-3.39;  $p=0.005$ ). В европеоидной подгруппе также отмечался повышенный риск ИБС (GT против GG: ОШ=1.26; 95%ДИ =1.06-1.49;  $p=0.008$ ). Снижение риска ИБС у больных СД 2-го типа при исследовании полиморфизма rs1501299 было выявлено только в гомозиготной модели (TT против GG: ОШ=0.67; 95%ДИ=0.54-0.83;  $p=0.0003$ ), в остальных четырех генетических моделях была обнаружена значительная гетерогенность. Поэтому был проведен анализ чувствительности для определения источника гетерогенности. Гетерогенность значительно снижалась в аллельных моделях, доминантных моделях и гетерозиготных моделях после исключения исследования Mohammadzadeh и соавт. В аллельной модели отмечался пониженный риск (T против G: ОШ=0.86; 95%ДИ=0.76-0.98;  $p=0.02$ ). Кроме того, снижение риска также было обнаружено в рецессивной модели (TT против TG+GG: ОШ=0.47; 95%ДИ=0.33-0.67;  $p<0,0001$ ) после исключения исследования Katakami и соавт. Про-

веденный метаанализ показал, что полиморфизм rs1501299 может играть протективную роль при ИБС и возможную протективную роль при наличии аллеля T и генотипа TT у пациентов с ИБС и СД 2-го типа. На основе проведенного анализа установлено, что полиморфизм rs2241766 связан со значительным увеличением риска ИБС в европеоидной подгруппе. Однако для уточнения результатов требуются дополнительные исследования.

Некоторые авторы выдвигали предположение о влиянии вариантов гена ADIPOQ на развитие атеросклероза, так как была продемонстрирована ассоциация редких вариантов гена ADIPOQ и гипертриглицеридемии [59]. Кроме того, другими авторами установлена ассоциация плазменного уровня гормона адипонектина и степени выраженности атеросклероза с рядом SNP гена ADIPOQ, при этом одни и те же SNP в различных популяциях имеют разное влияние на уровень адипонектина и развитие СД [60–63].

Представляют интерес данные отечественных исследований по изучению генетических маркеров генов адипонектин-опосредованного пути, связанных с развитием коронарного атеросклероза, нарушением толерантности к глюкозе, ожирением, ИР и СД 2-го типа. Так, в исследовании С.А. Сметнева и соавт. (2018) среди выбранных SNP гена ADIPOQ (rs17300539, rs182052, rs2241766 и rs266729), показавших связь с уровнем адипонектина в предшествующих исследованиях, не было выявлено ассоциаций с наличием и выраженностью коронарного атеросклероза. Однако после объединения в единую шкалу генетического риска (ШГР) аллелей трех исследуемых SNP (rs17300539, rs182052, rs266729) была выявлена корреляция ШГР с нестабильной стенокардией ( $p=0.024$ ), в связи с этим авторы выдвинули предположение о наличии косвенной связи ШГР с атеросклерозом. Кроме того, в рассматриваемом исследовании ШГР была связана с уровнем адипонектина ( $p=0.012$ ), наличием СД 2-го типа ( $p=0.01$ ), уровнем ОХ ( $p=0.029$ ) и ЛПНП ( $p=0.031$ ) [64]. В другом исследовании Д.С. Ходырева и соавт. (2015) было установлено, что в русской популяции ген ADIPOR2 [ген рецептора к адипонектину типа 2 (AdipoR2), расположенного на хромосоме 12p13.33], а именно один из полиморфных маркеров (rs11061971), ассоциирован с развитием СД 2-го типа. Так, наличие аллеля A и генотипа AA было связано со снижением риска развития СД 2-го типа (ОШ=0.76; 95%ДИ=0.64-0.91;  $p=0.004$  и ОШ=0.75; 95%ДИ=0.58-0.97;  $p=0.011$  соответственно), у носителей аллеля T и генотипа TT вероятность развития СД 2-го типа была выше (ОШ=1.31; 95%ДИ=1.09-1.57;  $p=0.004$  и



ОШ=1.63; 95%ДИ=1.13-2.35;  $p=0.011$  соответственно) [65].

Оксидативный стресс, как сказано выше, играет немаловажную роль в развитии и прогрессировании СД 2-го типа и его осложнений. Метаболические нарушения при СД 2-го типа вызывают митохондриальное избыточное производство АФК, которые являются центральным в патогенезе сосудистых осложнений при диабете. Одним из важнейших в данном вопросе генов является SOD3, расположенный в локусе хромосомы 4 (4q21), отвечающий за образование внеклеточной супероксиддисмутазы (EC-SOD). EC-SOD в свою очередь представляет собой один из антиоксидантных ферментов, связанных с поверхностью клеток эндотелия и внеклеточным матриксом в кровеносных сосудах. Представляет интерес исследование полиморфизма rs699473 гена SOD3 как наиболее изученного в этой области, полиморфизм rs699473 локализован во втором экзоне и ведет к замене аргинина на глицин в положении 213 нуклеотидной цепи (Arg213Gly). В проведенных исследованиях продемонстрировано, что у носителей Arg213Gly полиморфизма гена SOD3 риск развития ИБС в 1.5 раза выше по сравнению с группой контроля (95% ДИ 1.1-2.1) [66].

Важную роль в защите организма от оксидативного стресса, в особенности от окисления липидов, играет фермент параоксаназа 1, которую кодирует ген PON1. Исследования ассоциаций полиморфизма гена PON1 (в частности, замена Glu на Arg в 192-м кодоне) указывают на повышенное развитие ССЗ. Так, аллель Arg192 может служить маркером повышенного ССР у больных СД 2-го типа в некоторых популяциях [67]. Система тиоредоксина, а именно Trx2<sup>6</sup>, играет решающую роль в поддержании функции эндотелиальных клеток и профилактике развития атеросклероза, частично за счет снижения окислительного стресса и увеличения биодоступности NO. Ген тиоредоксинредуктазы 2 (TXNRD2) локализован на хромосоме 22q11.21. TXNRD2 состоит из 18 экзонов сравнительно небольшого размера. В работе S. Kariz и соавт. (2015) проводился анализ ассоциации полиморфизма гена TXNRD2 с развитием ИМ на фоне СД 2-го типа. В результате исследования у 811 из 972 пациентов с СД 2-го типа была сопутствующая ИБС, а у 161 пациента в анамнезе имелся ИМ. В исследовании рассматривались три полиморфизма гена TXNRD2: rs1548357, rs4485648 и rs5748469. Исследователи установили, что rs1548357 полиморфизм

гена TXNRD2 (генотипов TT) связан с развитием ИМ у пациентов с СД 2-го типа (ОШ=0.589; 95%ДИ=0.368-0.942;  $p=0.027$ ) [69].

Большое число генетических исследований посвящено изучению нарушений липидного обмена как одного из ведущих механизмов в формировании ССЗ. А.П. Федорова и соавт. (2017) провели исследование группы из 108 пациенток с ИБС на фоне СД 2-го типа и гипотиреоза с целью определения частоты аллелей и генотипов генов PON1 – Gln192ArgA>G и APOC3 – 3238C>G, последний кодирует аполипопротеин С3 (компонент хиломикронов, ЛПНП и ЛПВП) [70]. Авторами были установлены ассоциации полиморфизмов Gln192Arg PON1 и C3238G APOC3 у пациенток с ИБС на фоне диабета. Так, носительство гомозиготного генотипа PON1-AA было связано с повышением риска развития ИБС у пациенток с СД 2-го типа в 1,5-2 раза, а гетерозиготного генотипа APOC3-CG – с повышением риска ИБС в 1,5 раза, при этом в группе женщин с ИБС и СД 2-го типа чаще встречалось носительство гомозиготного AA генотипа полиморфизма Gln192ArgPON1 (ОШ=9.8; 95%ДИ=1.15-84.8;  $p=0.03$ ). Также у женщин с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа установлено более частое носительство аллеля С ( $p=0.02$ ) и CG генотипа ( $p=0.01$ ) полиморфизма C3238G APOC3 (ОШ=2.8; 95%ДИ=1.0-7.8).

В ряде исследований ген аполипопротеина Е (АРОЕ) рассматривается как один из наиболее вероятных генов-кандидатов, который может быть связан с ИБС у пациентов с СД 2-го типа. Ген АРОЕ, расположенный на хромосоме 19q13.2, кодирует аминокислотную последовательность белка аполипопротеина Е, находится в кластере с геном аполипопротеина С1 и С2. АРОЕ является полиморфным геном, и его наиболее часто изучаемыми аллелями (изоформами) являются epsilon2 ( $\epsilon_2$ ), epsilon3 ( $\epsilon_3$ ) и epsilon4 ( $\epsilon_4$ ). Различия между тремя изоформами заключаются в локализации аргинина и цистеина в последовательности аминокислот. Аллели АРОЕ детерминируются rs7412 и rs429358 однонуклеотидными полиморфизмами. Три аллеля АРОЕ- $\epsilon_2$  (cys112 и cys158), АРОЕ- $\epsilon_3$  (cys112 и arg158) и АРОЕ- $\epsilon_4$  (arg112 и arg158) дают шесть различных генотипов:  $\epsilon_2/\epsilon_2$ ,  $\epsilon_2/\epsilon_3$ ,  $\epsilon_2/\epsilon_4$ ,  $\epsilon_3/\epsilon_3$ ,  $\epsilon_3/\epsilon_4$  и  $\epsilon_4/\epsilon_4$ . Поскольку аллель  $\epsilon_3$  или же генотип  $\epsilon_3/\epsilon_3$  являются наиболее распространенными среди населения, они используются в качестве «эталоны» в генетических моделях [71].

<sup>6</sup> Митохондрии продуцируют 85–90% клеточных АФК и считаются их основным источником для окислительно-восстановительных реакций. Trx обеспечивает первичную линию защиты от произведенных АФК в митохондриальной дыхательной цепи, что осуществляется путем обратимого окисления в двух остатках цистеина (Cys-32 и Cys-35) и восстановления Trx редуктазой и НАДФН впоследствии. В митохондриальном матриксе система тиоредоксина состоит из Trx2, Trx редуктазы 2 (TrxR2) и пероксиредоксина 3 [68].

Изучению роли полиморфизмов АРОЕ  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  в развитии ИБС у пациентов с СД 2-го типа посвящено много научных исследований, но их результаты достаточно противоречивы. Одно из первых исследований связи между полиморфизмом гена АРОЕ и СД 2-го типа, осложненным ИБС, было проведено в китайской популяции. Результаты показали, что наличие аллеля АРОЕ- $\epsilon 4$  повышает риск развития ИБС при СД 2-го типа [71]. В других исследованиях также были подтверждены полученные результаты [72]. Однако в ряде исследований было обнаружено, что аллель АРОЕ- $\epsilon 2$  может быть связан с риском развития ИБС при СД 2-го типа [73]. Кроме того, в некоторых работах не было найдено значимой связи между полиморфизмами АРОЕ  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  и риском развития ИБС при СД 2-го типа [74].

В недавнем метаанализе, проведенном с целью продемонстрировать ассоциации между полиморфизмом гена АРОЕ ( $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ ) и риском развития ИБС у пациентов с СД 2-го типа, был осуществлен систематический обзор и анализ опубликованных исследований, посвященных изучению липидного обмена. Авторы исследования смогли доказать наличие ассоциации между полиморфизмом АРОЕ ( $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ ) и ИБС у пациентов с СД 2-го типа. В метаанализе были приведены данные о наличии значительной связи между мутацией АРОЕ  $\epsilon 4$  ( $\epsilon 3/\epsilon 4$  против  $\epsilon 3/\epsilon 3$ : ОШ=1.69; 95%ДИ=1.38-2.08;  $p<0.001$ ;  $\epsilon 4/\epsilon 4$  против  $\epsilon 3/\epsilon 3$ : ОШ=2.72; 95%ДИ=1.61-4.60;  $p<0.001$ ;  $\epsilon 4/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4$  против  $\epsilon 3/\epsilon 3$ : ОШ=1.83; 95%ДИ=1.52-2.22;  $p<0.001$ ;  $\epsilon 4$  против  $\epsilon 3$ : ОШ=1.64; 95%ДИ=1.40-1.94;  $p<0.001$ ) и повышенным риском ИБС у больных с СД 2-го типа, при этом для мутации  $\epsilon 2$  данная ассоциация не подтвердилась [71]. Тем не менее считается, что ИБС у пациентов с СД 2-го типа имеет многофакторный механизм, в котором участвует множество предрасполагающих генов.

Как известно, липопротеинсвязанные механизмы связаны с заболеваниями сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2-го типа. Например, было установлено, что уровень ЛПНП является независимым фактором риска развития ИБС у пациентов с СД 2-го типа [75]. Также изначально известны важная роль гена АРОЕ в липидном обмене в плазме крови и, следовательно, его влияние на липидный профиль в организме. Три аллеля АРОЕ ( $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ ) отличаются друг от друга только одной или двумя аминокислотами в положениях 112 и 158, но эти небольшие различия меняют структуру и функции гена АРОЕ. В целом аллель АРОЕ- $\epsilon 4$  связан с более высоким, а аллель АРОЕ- $\epsilon 2$  — с более низким уровнем ОХ и ЛПНП в плазме по сравнению с алле-

лем АРОЕ- $\epsilon 3$  [76, 77]. Следовательно, нарушения обмена липопротеидов могут объяснить, по крайней мере частично, ассоциации между полиморфизмами АРОЕ  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  и риском ИБС у пациентов с СД 2-го типа.

Несколько метааналитических исследований были проведены ранее для оценки ассоциации между полиморфизмами АРОЕ  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  и риском развития ИБС в общей популяции. В исследовании Y. Song и соавт. (2004) впервые было обнаружено, что у носителей аллеля АРОЕ- $\epsilon 4$  имелся на 42% более высокий риск ИБС (ОШ=1.42; 95%ДИ=1.26-1.61) по сравнению с таковым у носителей генотипов  $\epsilon 3/\epsilon 3$  [78]. Полученные данные также подтверждались в ряде других метаанализов [79, 80].

Как известно, существуют формы диабета, в патогенезе которых играют немаловажную роль генетические дефекты функции  $\beta$ -клеток. Ген ядерного фактора 1a гепатоцитов (HNF1a, также известный в качестве транскрипционного фактора-1) на хромосоме 12q24 кодирует фактор транскрипции, который связывается с промоторами различных генов, экспрессирующихся преимущественно в печени. Различные участки гена HNF1a транскрибируются в специфические изоформы HNF1a, которые могут отвечать за различные функции, которые до сих пор остаются не до конца ясными. Этот транскрипционный фактор осуществляет регуляцию некоторых генов, участвующих в метаболизме липопротеинов, в том числе аполипопротеины, ферменты, синтезирующие холестерин, переносчики желчных кислот, а также стимулированная глюкозой секреция инсулина [81]. Следовательно, изменения в кодирующем гене могут привести к нарушениям в различных метаболических путях, связанных с функцией печени. В настоящее время мутации в гене HNF1a, как известно, являются наиболее распространенной причиной MODY-диабета (сахарного диабета взрослого типа у молодых), тяжелой наследственной аутосомно-доминантной формы СД, который характеризуется дисфункцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [82].

SNP в гене HNF1a связаны с изменениями концентрации СРБ, что является вероятным маркером риска ССЗ, в частности ИБС и ИМ, а также принимают участие в патогенезе дислипидемических расстройств. В то же время мутации в гене HNF1a обнаруживаются и у пациентов с СД 2-го типа [83, 84]. По некоторым данным, ген HNF1a является общим геном предрасположенности к ИМ, СД 2-го типа, артериальной гипертензии и дислипидемии, что подтверждает большую роль указанного гена в патогенезе данных заболеваний [85].

Прогресс современного понимания участия оксидативного стресса и воспаления в патогенезе диабет-ассоциированного атеросклероза сопровождался исследованиями роли микро-РНК (miRNA) и микробиоты кишечника<sup>7</sup>. Ряд недавно проведенных исследований был посвящен участию miRNA в развитии ССЗ и СД 2-го типа. Среди всех имеющихся miRNA в организме человека имеется около 50 циркулирующих miRNA, предположительно, связанных с ССЗ. Кроме того, продолжают активно проводиться научные работы, направленные на исследование профиля miRNA у пациентов с СД 2-го типа и ожирением [90–92].

Нарушения регуляции miRNA способствуют развитию сахарного диабета и прогрессированию атеросклероза. miRNA являются потенциальными терапевтическими мишенями, и имеющиеся данные клинических испытаний показывают безопасность и эффективность терапии на основе miRNA. miRNA-33 участвует в регуляции липидного обмена, регуляции генов воспаления и оксидативного стресса при атеросклерозе [93]. miRNA-155 рассматривается в качестве терапевтической мишени для эндотелиальной синтазы NO (eNOS) и нарушенной эндотелий-зависимой вазорелаксации. miRNA также влияет на рецепторы ангиотензина II первого типа (AT1R), регулируя экспрессию молекул, участвующих в эндотелиальном воспалении: VCAM-1 и MCP-1 [94].

Одно из исследований по изучению роли miRNA было проведено в группе пациентов с ожирением 1-2-й степени и СД 2-го типа. Пациенты были разделены на группы с ИБС и без ИБС. Авторами проводилось определение 9 miRNA: miRNA-1, miRNA-21, miRNA-26a, miRNA-27, miRNA-33a, miRNA-33b, miRNA-133a, miRNA-133b, miRNA-208. По результатам исследования установлено, что экспрессия miRNA-21 и miRNA-27a в группе с ИБС статистически значимо выше (miRNA-21,  $p=0.011$ ; miRNA-27a,  $p=0.021$ ), при этом в сравнении с группой пациентов без ИБС экспрессия miRNA-26a оставалась сниженной ( $p=0.021$ ). miRNA-21, согласно данным предыду-

щих научных работ, участвует в регуляции гладкомышечных клеток в сосудах, снижает их пролиферативную активность, способствует процессам апоптоза и ее экспрессия повышена в атеросклеротических бляшках [95]. Кроме того, в предыдущих исследованиях были указания на то, что miRNA-27a может принимать участие во многих известных процессах, приводящих непосредственно или косвенно к прогрессированию атеросклероза, в том числе в таких процессах, как воспаление, липидный обмен, окислительный стресс, формирование ИР, гипергликемия [96].

Несмотря на активное изучение данной проблемы, имеется довольно мало данных об изменениях экспрессии miRNA-155 или miRNA-33 при сахарном диабете и неясно, вызывает ли диабет их дисрегуляцию. Необходимо дальнейшее изучение для уточнения вовлеченности микроРНК в диабет-ассоциированный атеросклероз. Дальнейшие исследования в упомянутой области могут создать возможность для определения молекулярных патогенетических основ развития ИБС у пациентов с СД 2-го типа с помощью обнаружения специфичных miRNA, а также количественной оценки экспрессии miRNA.

Известно, что группа ядерных рецепторов, включающая рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), является важным регулятором атерогенеза. Рецепторы PPAR- $\alpha$  действуют, как основные метаболические регуляторы катаболизма, рецепторы PPAR- $\gamma$  отвечают за регулирование анаболизма и накопление энергии [97]. L162V полиморфизм гена PPAR- $\alpha$ , локализуемого на длинном плече 22-й хромосомы, связан с заменой лейцина на валин в 162-м положении и С на G в 484-м положении 5-го экзона гена PPAR- $\alpha$ . Установлено, что генотип L162V гена PPAR- $\alpha$  у пациентов с коронарным атеросклерозом, подтвержденным при ангиографии, выявляется в 4 раза чаще, чем у обследованных без ИБС, а также коррелирует с компонентами метаболического синдрома и ранним развитием ИБС (Northwick Park Heart Survey) [98, 99]. Кроме того, указанный гено-

<sup>7</sup> Влияние микробиоты кишечника на нарушения обмена веществ, ожирение и СД широко известно, однако её влияние на ССЗ является предметом возрастающего интереса. При СД 2-го типа и атеросклерозе происходят сходные изменения, и они могут участвовать в процессе диабет-ассоциированного атеросклероза. Нарушения регуляции микробиоты кишечника при СД 2-го типа может непосредственно способствовать атерогенезу путем изменения продуктов обмена веществ, таких как холин, а также посредством окислительного стресса и воспаления [86]. СД вызывает дисфункцию микрофлоры, избыток грамотрицательных бактерий приводит к накоплению бактериальных липополисахаридов (ЛПС), которые могут активировать ядерный фактор «каппа-би» (NF- $\kappa$ B) для увеличения экспрессии воспалительных факторов, таких как IL-6 и TNF- $\alpha$  [87]. Избыточный рост кишечной палочки способствует выработке мочевой кислоты, что приводит к гиперпродукции свободных радикалов кислорода, вызывающих дисфункцию эндотелия сосудов [88]. Повышение концентрации холина индуцирует продукцию триметиламинооксида (ТМАО), обладающего кардиотоксическими свойствами и приводящего к повышенному формированию пенных клеток и развитию атеросклеротических бляшек [89]. Выявление бактериальных метаболитов позволяет оценивать микробные пути как в роли медиаторов, так и в качестве потенциальных фармакологических мишеней при кардиометаболических нарушениях.

тип связан с ранним развитием диабета, а у его носителей, страдающих СД 2-го типа, отмечается более высокий уровень апопротеина AI и ОХ [100]. В проведенном ранее исследовании было установлено, что у носителей генотипа L162V и аллеля V162, страдающих ИБС, имеется повышенная активность С-реактивного белка, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерферона- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ) – сывороточных факторов иммунного воспаления [101]. Наиболее известный полиморфизм гена PPAR- $\gamma$ 2, локализованного на хромосоме 3p25, представляет собой замену цитозина на гуанин в 34-м положении экзона 2, которая приводит к замещению пролина на аланин в 12-м положении кодируемого белка. В мета-анализе Z. Wu и соавт. (2012) показано, что у носителей генотипов Pro12Ala и Ala12Ala в европейской популяции риск развития ИБС значительно выше, чем у носителей генотипа Pro12Pro [102].

Ввиду необходимости изучения прогностической значимости упомянутых полиморфизмов генов в отечественном исследовании Е.В. Шляхто и соавт. (2018) был проведен анализ наличия ассоциаций полиморфных вариантов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 и L162V полиморфных вариантов гена PPAR- $\alpha$ , а также A603G полиморфизма гена тканевого фактора (ТФ) (A603G полиморфизм локализован в 5'- регионе промоторного участка гена ТФ) у 567 больных ИБС [103]. В данном исследовании была доказана ассоциация наличия СД 2-го типа ( $p=0.001$ ), носительства аллеля V162 ( $p=0.04$ ) и генотипа L162V гена PPAR- $\alpha$  ( $p=0.045$ ), аллеля Ala12 гена PPAR- $\gamma$ 2 ( $p=0.03$ ) с дестабилизацией течения и неблагоприятными исходами ИБС. Так, установлена патогенетическая значимость PPAR- $\alpha$  в развитии ИБС. Согласно полученным данным, носительство генотипа L162V и аллеля V162 гена PPAR- $\alpha$  отмечалось значительно чаще у больных ИБС с наличием комбинированных конечных точек (таких, как прогрессирование стенокардии, сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, смертельного исхода). Также имела тенденция к увеличению встречаемости генотипов Pro12Ala и Ala12Ala гена PPAR- $\gamma$ 2 в группе больных ИБС с наличием конечных точек по сравнению с группой пациентов без них ( $p=0,08$ ). При этом полиморфный аллель Ala12 гена PPAR- $\gamma$ 2 встречался достоверно чаще ( $p=0,03$ ) в группе больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, что также согласуется с данными ранее проведенных зарубежных исследований [104, 105].

Поскольку в более ранних исследованиях показано, что Pro12Ala полиморфизм гена PPAR- $\gamma$ 2 связан с повышением уровня лептина и лептино-

резистентностью, Е.В. Шляхто и соавт. было высказано предположение о том, что имеется ассоциация между изучаемым полиморфизмом и гипертрофией миокарда, особенно при наличии у пациентов СД 2-го типа и ожирения, чем и объясняется связь аллеля Ala12 с неблагоприятными исходами ИБС. Как известно, гиперлептинемия приводит к повышению активации симпатической нервной системы, что в свою очередь способствует повышению артериального давления, увеличению частоты и силы сердечных сокращений с последующим развитием гипертрофии миокарда. Кроме того, повышение уровня лептина приводит к нарастанию уровня TNF- $\alpha$  (провоспалительного цитокина), который снижает антиатерогенные свойства PPAR- $\gamma$ 2 в миокарде. Также повышенный уровень цитокина TNF- $\alpha$  способствует усилению выработки апелина (адипокина), оказывающего кардиотоническое действие, активирующего симпатическую нервную систему, что ведет к повышению артериального давления и закономерному развитию гипертрофии миокарда [106].

Кроме того, в исследовании Е.В. Шляхто и соавт. установлено, что наличие СД 2-го типа у больных ИБС повышало риск неблагоприятного прогноза в 2.5 раза (ОШ=2.55; 95%ДИ=1.22-5.31) [103]. Авторами также выявлена связь между наличием СД 2-го типа и смертностью (СД 2-го типа был у 82% умерших пациентов,  $p=0.015$ ), что подтверждало имеющиеся результаты ранее проведенных исследований, показавших, что СД 2-го типа у больных ИБС – независимый фактор риска развития инфаркта миокарда, рецидивов приступов стенокардии, стенозов шунтов в период наблюдения за больными в течение 3 лет [107, 108].

Ген GLUL расположен на хромосоме 1q25 и кодирует глутаминсинтетазу, ответственную за образование глутамина из аммиака и глутаминовой кислоты, в некоторых исследованиях была подтверждена ассоциация одиночного нуклеотидного полиморфизма rs10911021 гена GLUL с риском развития ИБС при СД 2-го типа. В исследование L. Qi и соавт. (2013) было включено 1517 пациентов с ИБС и 2671 без ИБС в качестве группы контроля, страдающих СД 2-го типа. Результаты пациентов с СД 2-го типа сравнивались с результатами контрольных групп: 737 пациентов с ИБС и без диабета, а также 1637 пациентов без диабета и ИБС. Полиморфизм rs10911021 гена GLUL в хромосоме 1q25 был значительно связан с риском ИБС у больных СД 2-го типа, с частотой аллелей риска 0.733 против 0.679 в контрольной группе (ОШ=1.36; 95%ДИ=1.22-1.51;  $p=2\times 10^{-8}$ ). Не выявлено никакой связи между указанным полиморфизмом и ИБС у пациентов без СД 2-го типа,

с частотой аллелей риска 0.697 против 0.696 в контрольной группе (ОШ=0.99; 95%ДИ=0.87-1.13);  $p=0.89$ ) [109]. Изучаемый локус, расположенный в гене *GLUL*, согласно результатам данного исследования, влияет на его экспрессию. Экспрессия гена *GLUL* в исследовании была достоверно связана с полиморфизмом rs10911021. Так, экспрессия гена была ниже на 32% у носителей гомозиготных аллелей риска (С/С) по сравнению с носителями гомозиготных протективных аллелей (Т/Т) и гетерозиготами ( $p=0.0048$ ). В свою очередь снижение экспрессии гена влияет на метаболизм глутамата и глутамина в эндотелиальных клетках<sup>8</sup> [109].

В отличие от значимых эпидемиологических корреляций между СД и атеротромботическими осложнениями ИБС, сахароснижающая терапия по данным рандомизированных клинических исследований приводила к неоднозначным результатам, и лишь некоторые исследования продемонстрировали положительный эффект [113–115].

Так, в метаанализе влияния сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистые события интенсивный гликемический контроль приводил снижению нефатальных ИМ на 17% (ОШ=0.83; 95%ДИ=0.75-0.93) и к 15% снижению частоты сердечно-сосудистых событий (ОШ=0.85; 95%ДИ=0.77-0.93). Интенсивный гликемический контроль не оказал существенного влияния на частоту инсультов (ОШ=0.93; 95%ДИ=0.81-1.06) или смертность от всех причин (ОШ=1.02; 95%ДИ=0.87-1.19) [115]. В другом метаанализе, включавшем 19 РКИ, отмечалось, что на фоне интенсивного контроля гликемии, по сравнению со стандартной терапией, снижался риск нефатальных ИМ (ОР=0.90, 95%ДИ=0.83-0.96), однако не выявлено снижения рисков нефатальных инсультов (ОР=0.96; 95%ДИ=0.86-1.07), сердечно-сосудистой смертности (ОР=1.00; 95%ДИ=0.90-1.11) или смертности от всех причин (ОР=1.00; 95%ДИ=0.94-1.06). В метаанализе отмечено, что эффективность интенсивного гликемического контроля с целью снижения смертности увеличивается по мере возрастания базового уровня сердечно-сосудистой смертности (ОР=0.82; 95%ДИ=0.65-0.99) в ходе исследований, однако данная закономерность не отмечалась в отноше-

нии нефатальных ИМ, нефатальных инсультов и смертности от всех причин. Интенсивная сахароснижающая терапия, предположительно, дает положительный эффект в снижении смертности от ССЗ в популяциях с уровнем заболеваемости, превышающим примерно 6,3 сосудистых смерти на 1000 человеко-лет или при 6.3% среднем 10-летнем ССР [114].

Еще один метаанализ 13 исследований, в котором сравнивались группы пациентов с интенсивной и стандартной сахароснижающей терапией, показал, что интенсивная терапия не оказала существенного влияния на смертность от всех причин (ОР=1.04; 99%ДИ=0.91-1.19) или сердечно-сосудистую смертность (ОР=1.11; 99%ДИ=0.86-1.43). При этом интенсивная терапия приводила к уменьшению рисков нефатальных ИМ (ОР=0.85; 99%ДИ=0.74-0.96;  $p<0.001$ ) и микроальбуминурии (ОР=0.90; 99%ДИ=0.85-0.96;  $p<0.001$ ), однако на этом фоне возрастает риск развития тяжелой гипогликемии более чем в 2 раза (ОР=2.33; 99%ДИ=2.62-3.36;  $p<0.001$ ). В анализе, ограниченном исследованиями высокого качества (более 3 баллов по модифицированной 5-балльной шкале качества A.R. Jadad), интенсивное лечение не было связано с каким-либо значительным снижением ССР, но приводило к увеличению риска застойной сердечной недостаточности на 47% ( $p<0.001$ ) [113].

Также более новые исследования были сфокусированы на оценке эффектов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) и агонистов GLP-1 рецепторов на исходы ССЗ у больных с СД [116–118]. Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME показали, что эмпаглифлозин, ингибитор SGLT2, снижает риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо у 7020 пациентов с СД 2-го типа (ОР= 0.86; 95.02%ДИ=0.74-0.99;  $p=0.04$  для превосходства) [117]. Аналогично, в исследованиях SUSTAIN-6 и LEADER было выявлено, что приём агонистов GLP-1 рецепторов снижает риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо у больных СД 2-го типа (ОР= 0.74; 95%ДИ=0.58-0.95;  $p<0,001$  для не меньшей эффективности; при числе пациентов  $N=3297$ ) и (ОР=0.87; 95%ДИ=0.78-0.97;  $p<0.001$  для не меньшей эффективности и  $p=0.01$  для превосходства;  $N= 9340$ ) [116, 118].

<sup>8</sup> Глутамат и глутамин играют важную роль в физиологии человека. Глутаминовая кислота является ключевым промежуточным продуктом нескольких метаболических путей, в частности  $\gamma$ -глутамильного цикла, благодаря которому вырабатывается антиоксидант глутатион, а глутамин участвует в регуляции пролиферации клеток, ингибировании апоптоза и передаче сигналов в клетках. Данные экспериментальных исследований указывают на то, что метаболизм глутамин/глутаминовой кислоты способствует регуляции секреции инсулина и метаболизма глюкозы. В ряде эпидемиологических исследований было показано, что аномальный метаболизм этих аминокислот связан с резистентностью к инсулину, СД 2-го типа и ССЗ [110–112]. Однако остаются неясными точные механизмы, посредством которых изменения метаболизма глутамата и глутамин, такие, как наблюдаемые у носителей аллелей риска, могут привести к увеличению риска ИБС.

В исследовании R.A. Scott и соавт. (2016), о котором говорилось выше, оценивалась возможная ассоциация генетического варианта rs10305492 гена GLP1R, который является мишенью для препаратов группы агонистов рецепторов GLP1, с исходами ССЗ в группе, включавшей более 11 806 пациентов, с помощью метода целевого экзомного секвенирования и в группе из 39 979 пациентов с использованием метода целевого генотипирования. Авторы сообщили, что генетический вариант rs10305492 был связан со сниженным уровнем глюкозы натощак, а также сниженным риском развития СД 2-го типа и ИБС (ОШ=0.93; 95%ДИ=0.87-0.98;  $p=0.0092$ ) [38].

Для снижения вмешивающегося влияния плеiotропного действия генов было разработано несколько статистических методов для корректировки МР-анализа на другие факторы риска. Эти подходы позволяют выделять причинные влияния на риск ССЗ среди совокупности данных факторов риска ССЗ и нарушений метаболизма глюкозы.

S. Ross и соавт. (2015) с помощью Менделевской рандомизации оценили влияние нарушений обмена глюкозы на риск развития ИБС, используя данные исследований CARDIOGRAM, C4D и DIAGRAM. Это исследование отличалось от других МР-анализов тем, что авторы пытались исключить вмешивающийся фактор плеiotропии, стратифицируя генетическое влияние диабета по другим сердечно-сосудистым факторам риска, включающим в себя: гиперхолестеринемию, гипертонию и ожирение. Корректировка позволила авторам оценить прямое и независимое влияние сахарного диабета на риск развития ИБС. Это было достигнуто с использованием мультивариативных моделей, скорректированных с учетом влияния каждого варианта непосредственно на ИБС в отдельности на генетическое влияние на ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, ОХ и ИМТ. В результате были получены данные о том, что генетические варианты, связанные с диабетом, повышают риск развития ИБС (ОШ=1.63; 95%ДИ=1.23-2.07;  $p=0.002$ ) [119]. Сходные результаты были получены в исследовании O.S. Ahmad и соавт. (2017) при проведении скорректированного МР-анализа. Генетическое влияние СД 2-го типа увеличивает риск ИБС (ОШ=1.11; 95%ДИ=1.05-1.17, на единицу увеличения шансов развития диабета,  $p=0.000088$ ). Напротив, влияние генетически обусловленных различий уровней глюкозы натощак у пациентов без диабета было связано с незначительным увеличением риска ИБС (ОШ=1.15; 95%ДИ=1.00-1.32;  $p=0.05$ ) [120].

Все данные рассмотренных выше научных работ говорят о важности дальнейшего исследования предполагающих генетических факторов, так

как их вклад в развитие СД 2-го типа и атеросклероза существенно различается в зависимости от выборки пациентов и изучаемой популяции. Все это указывает на необходимость поиска новых биохимических и генетических маркеров ССЗ и СД 2-го типа. Выявление генетических маркеров позволит установить основные патофизиологические механизмы обоих состояний и их взаимосвязь, что будет способствовать разработке наиболее оптимальных терапевтических схем. Кроме того, полученные данные о наследственной предрасположенности к СД 2-го типа и атеросклерозу, их генетических маркерах станут основой для проведения профилактических мероприятий у здоровых, особенно молодых людей, до развития даже начальных стадий заболевания, и оценки индивидуального генетического риска. Перечисленное, несомненно, внесет большой вклад в развитие персонализированной медицины, т.е. станет возможным проводить действительно первичную профилактику атеросклероза, ССЗ, а также у лиц как с диагностированным СД 2-го типа, так и на стадии нарушения толерантности к глюкозе.

### Литература

см. <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1357>

Для корреспонденции/Corresponding author  
Зюзина Жанна / Zuzina Zhanna  
jannazu@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

## Патогенетические особенности развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией, сахарным диабетом и ожирением

Л.Д. Хидирова, Д.А. Яхонтов, В.Д. Казанцева, С.А. Зенин

ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирский областной кардиологический клинический диспансер

## Pathogenetic features of atrial fibrillation in patients with hypertension, diabetes and obesity

L.D. Khidirova, D.A. Yakhontov, V.D. Kazantseva, S.A. Zenin

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk Regional Cardiologic Clinical Dispensary

### Аннотация

В статье представлен обзор литературы, отражающий представления о патогенетических особенностях развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией, сахарным диабетом и ожирением. Развитие электрической нестабильности миокарда, в основе которой лежит декомпенсация, связанная с нарушением сбалансированности роста и функционирования различных его структур, приводит к развитию и прогрессированию фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий является социальнозначимой и затратной патологией, поэтому необходима ранняя диагностика и коррекция как артериальной гипертонии, так и экстракардиальных коморбидных заболеваний с целью профилактики прогрессирующего поражения миокарда.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение.

### Abstract

The article describes a literature review, reflecting the repose of the pathogenic features of atrial fibrillation in patients with hypertension, diabetes and obesity. The development of myocardial electrical instability, which is based decompensation associated with impaired balance between growth and functioning of its various structures, leads to the development and progression of atrial fibrillation. Atrial fibrillation is a socially significant and costly pathology, therefore, early diagnosis and correction of both arterial hypertension and extracardiac comorbid diseases are necessary in order to prevent progressive myocardial damage.

**Key words:** atrial fibrillation, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity.

*Ссылка для цитирования: Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Казанцева В.Д., Зенин С.А. Патогенетические особенности развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией, сахарным диабетом и ожирением. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 87-91.*

В конце XX века была предложена концепция сердечно-сосудистого континуума, который представляет цепь последовательных событий: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2-го типа (СД), ожирение, дислипидемия, фибрилляция предсердий (ФП), а в финале - летальный исход. ФП называют «эпидемией XXI века» [1]. Возникновение ФП в трудоспособном возрасте вызывает инвалидизацию у 88% больных, и показатель смертности у больных ФП возрастает примерно в 2 раза, что в основном обусловлено увеличением у них более чем в пять раз частоты ишемических инсультов по сравнению с сопоставимыми по полу и возрасту группами контроля [2]. Немаловажную роль в формирова-

нии фибрилляции предсердий играют сопутствующие коморбидные заболевания эндокринной системы, которые сочетаются с артериальной гипертонией [3].

### Фибрилляция предсердий и артериальная гипертония

АГ — один из главных факторов риска встречаемости впервые диагностированной ФП. Согласно данным эпидемиологического исследования, АГ является независимым предиктором фибрилляции предсердий [4]. ФП является наиболее распространенной и устойчивой сердечной аритмией, которая тесно связана с существенным риском развития эмболического инсульта и инфаркта миокарда,

особенно у женщин. На основе эпидемиологических исследований была доказана тесная связь АГ и СД, которая также связана с ФП, однако точные патогенетические механизмы этой связи на сегодняшний день неоднозначны.

Клинические исследования показали, что АГ наблюдаются у 91 % пациентов с ФП [5]. АГ - одно из самых распространенных заболеваний возрастных пациентов, которое при отсутствии контроля над АД осложняется нарушениями ритма. Предиктор развития нарушений сердечного ритма при хроническом повышении артериального давления - гипертрофические изменения левого желудочка, которые провоцируют развитие диастолической дисфункции [6].

Считается, что гипертрофия кардиомиоцитов является следствием активации защитных механизмов при повышении нагрузки на сердце. В начале АГ этот механизм позволяет сердцу справляться с повышенными нагрузками. Со временем гипертрофия кардиомиоцитов приводит к нарушению работы кальциевого насоса. Недостаточность функции этого вида активного транспорта не позволяет миокарду полностью расслабляться, в результате не происходит полноценной диастолы. В сердце развиты механоэлектрические связи, за счет которых растяжение миокарда оказывает прямое воздействие на электрическую активность. В норме это позволяет регулировать работу сердца при физических нагрузках, но при патологии приводит к эпизодам тахикардии. Зависимость развития нарушения ритма от уровня растяжения сердечной мышцы описана в многочисленных исследованиях. Развитию ФП способствуют также очаги фиброза в миокарде предсердий. Дегенеративные процессы и жировая инфильтрация развиваются в синусовом узле, что является причиной нарушения ритма. Замещение участков миокарда соединительной тканью негативно воздействует на его сократимость, что вызывает перегрузку левых отделов сердца объемом [7].

Нарушения гемодинамики в предсердиях могут являться как причинным фактором, так и следствием фибрилляции предсердий. При обследовании пациентов, страдающих ГБ, регистрируется нарушение кровенаполнения левого желудочка в диастолу при неизменном ритме, что увеличивает риск возникновения аритмии. Артериальная гипертензия ведет к дилатационным изменениям левого предсердия, что также приводит к развитию фибрилляции. Дилатация может возникать и вследствие самого нарушения ритма. Заболевание протекает по типу "порочного круга": дилатационные изменения провоцируют возникновение эпизодов аритмии, во время которых объем пред-

сердия увеличивается. Этим объясняется увеличение частоты возникновения и продолжительности приступов [8].

Работы на изолированных кардиомиоцитах доказывают, что при гипертрофических изменениях миокарда повышается чувствительность желудочков и предсердий к растяжению. Эта особенность характерна для пациентов с АГ. Механические изменения оказывают модулирующее действие на электрический потенциал в проводящей системе сердца. Критические изменения приводят к развитию суправентрикулярной тахикардии. Изменения гемодинамики способствуют растяжению миокарда до высоких значений, что провоцирует ФП. Поэтому развитие ФП связано с резкими скачками АД.

Ремоделирование миокарда в комбинации с АГ приводит к формированию устойчивых аритмий. Структурные изменения имеют более выраженный характер и стремительно прогрессируют у пациентов с вредными привычками, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, избыточной массой тела. Немалую роль играет наследственная предрасположенность. ФП при сочетании с АГ приводит к развитию хронической сердечной недостаточности [9]. Поэтому важно своевременно регистрировать начало структурных изменений в левых отделах сердца и проводить терапию, направленную на стабилизацию гемодинамики и метаболизма. Такой подход к ведению пациентов позволяет улучшить качество и продолжительность жизни. Морфологические изменения в миокарде при АГ оказывают отрицательное влияние на стабильность сердечного ритма после кардиоверсии [5]. Растяжение и перегрузка объемом левого предсердия - факторы риска развития суправентрикулярной тахикардии. Во время приступа нарушения гемодинамики усиливаются, что ухудшает морфофункциональное состояние миокарда и повышает риск повторного возникновения приступа, а также перехода ФП в постоянную форму. При отсутствии контроля над основным заболеванием и медикаментозной профилактики нарушений ритма и тромботических осложнений эпизоды ФП учащаются, это ведет к угрозе жизни пациента [10].

Известно, что существует тенденция ФП к прогрессированию от коротких и редких эпизодов аритмии до возникновения устойчивой постоянной формы ФП и что частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20-30 % в течение 1-3 лет наблюдений [11]. Предикторы прогрессирования аритмии при различных нозологиях до конца не определены. В ходе исследования А.И. Тарзиманова [12] пришла к выводу, что независимыми предикторами прогресси-



рования аритмии у больных АГ с рецидивирующей формой ФП являются ГЛЖ (ОШ 1,25, ДИ 1,03-1,52) и увеличение жесткости сосудистой стенки (ОШ 2,3, ДИ 1,95-2,65). При увеличении скорости пульсовой волны более 1106 см/с у больных АГ с рецидивирующей формой ФП можно прогнозировать в ближайшие 5 лет прогрессирование аритмии из пароксизмальной в постоянную форму.

### Фибрилляция предсердий и сахарный диабет

Мировое медицинское сообщество выделяет три сердечно-сосудистых «эпидемии» XXI века, в число которых входит ФП, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и СД [13]. Доказано, что сахарный диабет способствует появлению новых случаев ФП в большой когорте мужчин и женщин в возрасте старше 38 лет (относительный риск составил для мужчин 1,4, для женщин 1,6). В недавнем наблюдательном исследовании выявили, что сахарный диабет и/или артериальная гипертензия связаны с развитием ФП. При этом взаимосвязь сахарного диабета и артериальной гипертензии с ФП была значительна с учетом сердечно-сосудистых факторов риска и теряет значимость при учете индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment) - показателя инсулинорезистентности. Благодаря данным исследования можно предположить, что именно инсулинорезистентность увеличивает риск возникновения новых случаев ФП у лиц с сахарным диабетом и артериальной гипертензией [14].

СД - один из главных факторов риска нарушения мозгового кровообращения у пациентов с ФП и АГ. Согласно результатам пяти клинических исследований по первичной профилактике инсульта у пациентов с ФП с помощью ацетилсалициловой кислоты или варфарина, факторами риска развития инсульта при ФП служат возраст, наличие артериальной гипертензии, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака, сахарный диабет [15]. Одна из последних схем стратификации риска (CHA2DS2) основана на подсчете баллов. В два балла оценивается предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака, в один балл - каждый из следующих факторов риска: ХСН, артериальная гипертензия, возраст старше 75 лет и сахарный диабет. Наличие единственного умеренного фактора риска (например, сахарного диабета) сопряжено с риском развития инсульта 1,5% в год. Количество баллов, равное 2 или 3 (например, сахарный диабет + артериальная гипертензия или сахарный диабет + предшествующая транзиторная ишемическая атака), сопряжено с увеличением риска инсульта до 2,5 и 5,2% в год соответственно. В упомянутых выше руководствах приведены следующие показания к назначению антикоагулянтов

для приема внутрь для поддержания МНО на уровне 2-3: инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе (класс I, уровень доказательности A); наличие более чем одного фактора риска - возраст 75 лет или старше, артериальная гипертензия, ХСН, систолическая дисфункция ЛЖ, сахарный диабет (класс I, уровень доказательности A); наличие одного фактора риска, например сахарного диабета (класс IIa, уровень доказательности A) [16].

Нарушение действия инсулина в комбинации с нарушенной секрецией инсулина - основной патофизиологический механизм, приводящий к повышенному голоданию или постпрандиальной глюкозе у лиц с диабетом. Нарушение действия инсулина наблюдается в скелетных мышцах, жировой ткани, эндотелии и печени. Компенсационная гиперинсулинемия часто регистрируется у лиц, страдающих диабетом, потому что поджелудочная железа компенсирует резистентность к инсулину в периферических, чувствительных к инсулину тканях и резистентность к инсулину управляет многими механизмами, связанными с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с сахарным диабетом. Исследования показывают важную роль резистентности к инсулину и ожирения как потенциальных причин высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СД [17]. В связи с этим необходимо проводить дополнительные исследования для выяснения механизмов инсулинорезистентности и гипергликемии, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Инсулинорезистентность и диабет вызывают ускоренный атеросклероз посредством нескольких механизмов, влияющих на эндотелий, сосудистую стенку, клетки гладкой мускулатуры и тромбоциты. Она связана с нарушением вазодилатации, повышенным окислительным стрессом и высокой концентрацией вазоконстрикторов, молекул клеточной адгезии, цитокинов и других медиаторов воспаления и тромбоза. Диабет 2-го типа дополнительно усиливает эти аномалии и вызывает множество неблагоприятных изменений в функции и структуре стенки сосуда, включая и избыточное образование конечных продуктов гликирования. Известно, что у людей с диабетом и артериальной гипертензией в 4 раза выше риск развития осложнений ССС. Причиной этого может служить длительное воздействие гипергликемии и гликозилирования активных вазопептидов [18].

### Фибрилляция предсердий и ожирение

В последние десятилетия наблюдается масштабный рост распространенности ожирения взрослых. Также отмечается увеличение частоты ФП, которая является важной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [19]. Частично это

можно объяснить достижениями в лечении ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, приведшими к увеличению продолжительность жизни и как следствие распространенности ФП. Увеличение массы тела и ожирение непосредственно связаны со структурными и функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы (ССС): артериальной гипертонией, ремоделированием левого предсердия и желудочков, гемодинамическими изменениями, вегетативной дисфункцией и диастолической дисфункцией, к тому же для больного артериальной гипертонией и ожирением характерен неблагоприятный структурный и функциональный сердечный фенотип, что может приводить к развитию ФП [20].

Связь между ожирением и ФП была впервые описана в ретроспективном анализе случаев ФП у лиц с артериальной гипертонией. Затем эти наблюдения были подтверждены другими крупными когортными исследованиями, среди которых исследование из когорты Framingham, в котором отмечалось увеличение риска ФП на 4-5% при каждом увеличении ИМТ на единицу тела в среднем на 13,7 года. В этом же исследовании найдена зависимость между ожирением и увеличением диаметра левого предсердия, что является предшественником ФП. Но связь между индексом массы тела и фибрилляцией предсердий не обнаруживалась после коррекции размера левого предсердия, хотя предполагалось, что риск ФП у пациентов с ожирением опосредуется увеличением левого предсердия, что выявлено у лиц с метаболическим синдромом [13].

Обструктивное апноэ во сне, наблюдающееся у 40% пациентов с ожирением и 20% пациентов с избыточной массой тела, повышает риск возникновения ФП после операции коронарного шунтирования, электрической кардиоверсии и абляции катетера и способствует возникновению и поддержанию ФП путем изменения электрофизиологических свойств кардиомиоцитов [21]. Это может быть опосредовано различными механизмами: повторяющейся и продолжительной гипоксемией, преувеличенными внутригрудными колебаниями давления с увеличенным стрессом сердца, системным воспалением и диастолической дисфункцией. В исследовании Gami и соавт. установлена сильная связь между обструктивным апноэ во сне и ФП. Затем данные авторы изучали риск возникновения ФП в когорте из 3542 испытуемых, отобранных для исследований сна, в течение среднего периода наблюдения 4,7 года [22]. Обструктивное ночное апноэ и ожирение были независимо связаны с возникновением ФП у пациентов моложе 65 лет. Важно, что связь между ожирением и риском ФП оставалась после контроля за обструктивным апноэ.

Объяснение для более низкого риска ФП, наблюдаемого более чем в 65 возрастных группах в этом исследовании, неясно. Но полученные результаты требуют дальнейшего исследования.

Причина взаимосвязи ожирения и ФП у больных артериальной гипертонией продолжает изучаться, но ясно, что она многофакторна и является следствием гемодинамических нарушений, вегетативной дисфункции и индукции ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС), что приводит к механическому и электрическому ремоделированию левого предсердия [23].

В заключение следует отметить, что вопросы, касающиеся этиопатогенетической причины развития ФП, которые определяют степень выраженности клинических проявлений ФП при сопутствующей коморбидной патологии, до сих пор являются недостаточно изученными. Нет сомнений в том, что при АГ в основе «срыва» (декомпенсации) длительно гипертрофированного миокарда лежит нарушение сбалансированности роста различных его структур. Однако дискуссионным остается вопрос о первичности ФП или о нарушении сократительной способности миокарда и гемодинамики при экстракардиальной коморбидной патологии. В связи с этим необходим комплексный подход к пациенту с ФП, основанный на полученной диагностической информации электрической функции сердца и оценке функциональных возможностей ССС при переходе ее на различные уровни функционирования в условиях коморбидной патологии.

Фибрилляция предсердий является социально значимой и затратной патологией, поэтому необходима ранняя диагностика и коррекция как артериальной гипертонии, так и экстракардиальных коморбидных заболеваний с целью профилактики прогрессирующего поражения миокарда.

## Литература

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH. 2012 Focused Update of the ESC Guidelines for Management of Atrial Fibrillation: An Update of the 2010 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Development with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europ. Heart J.* 2012; 33: 2719-2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
2. Бойцов С.А., Самородская И.В. Годы жизни, потерянные в результате преждевременной смертности в РФ в 2012г. [Электронный ресурс]. [https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Poterjannyye\\_gody\\_zhizni.pdf](https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Poterjannyye_gody_zhizni.pdf). [Boytsov S.A., Samorodskaja I.V. Mortality and years of life lost due to premature mortality in the Russian Federation. [Internet]. In Russian. [https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Poterjannyye\\_gody\\_zhizni.pdf](https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Poterjannyye_gody_zhizni.pdf)].
3. Шляхто Е.В., Недогода С.В, Конради А.О., Баранова Е.И., Фомин В.В., Верткин А.Л. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал.* 2016; (4): 7-13. [Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O., Baranova E.I., Fomin V.V., Vertkin A.L. et al. The concept of new national clinical guidelines for obesity. *Russian J.*

Cardiology. 2016; (4): 7-13. In Russian].doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.

4. Меньшикова О.П., Перина Д. А., Чухланцева Е.А., Бобылев Ю.М. Кардиометаболические факторы риска у пациентов с артериальной гипертензией, диабетом 2 типа и мерцательной аритмией являются перекрестком трех путей. Научное сообщество студентов XXI века. 2017; 3 (51): 83-90. [Menshikova O.P., Perina D.A., Chukhlantseva E.A. Cardiometabolic risk factors in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes and atrial fibrillation are the crossroads of three roads. The scientific community of students of the XXI century. 2017; 3 (51): 83-90. In Russian. [https://sibac.info/archive/nature/3\(49\).pdf](https://sibac.info/archive/nature/3(49).pdf)].

5. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Роль биохимических показателей в стратификации риска прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ХСН у пациентов с артериальной гипертензией и экстракардиальной коморбидной патологией. Современные проблемы науки и образования. 2018; 6 [Электронный JURL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28413>] [Khidirova LD, Yakhontov D A, Zenin S A. Role fibrosis markers to stratify risk of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and ekstrakardialnoy pathology. In Russian. [Internet] Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28413>. In Russian ]

6. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017; 19 (6):891-911. doi: 10.1093/europace/eux091.

7. Драпкина О.М., Емельянов А.В. Фиброз предсердий - морфологическая основа фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 9(4): 417-419. [Drapkina O.M., Emelyanov A.V. Atrial fibrosis is amorphological basis of atrial fibrillation. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii (Rational pharmacotherapy in cardiology)*. 2014; 9(4): 417-419. In Russian].

8. Dąbrowski R, Szwed H. Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation. *Cardiol. J*. 2014; 19 (3): 223-229.

9. Ezekowitz MD, Aikens TH, Nagarakanti R, Shapiro T. Atrial fibrillation: outpatient presentation and management. *Circulation*. 2011; 124 (1): 95-99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.967455.

10. Недоступ А.В., Благова О.В. Как управлять аритмиями: аритмии в клинической практике. М.: Медпресс-информ; 2014; 368-360. [Nedostup A.V., Blagova O.V. How to manage arrhythmias: Arrhythmias in a clinical practice. Moscow: Medpress-inform; 2014. p. 368-360. In Russian].

11. Тарзиманова А.И., Подзолков В.И., Мохаммади Л.Н., Лория И.Ж. Изменения жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией при персистирующей форме фибрилляции предсердий. Врач. 2014; 3: 317-318. [Mohammadi L.N., Vasilyeva L.V., Loria I.Z. Changes in the rigidity of the vascular wall in patients with arterial hypertension with a persistent form of fibrillation auricles. *Vrach*. 2014; 3: 317-318. In Russian].

12. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г. Клиническое течение мерцательной аритмии у больных ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина. 2016; 8 (94): 591-595. [Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Gataulin R.G. The clinical course of atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. *Clin. Med*. 2016; 8 (94): 591-595. In Russian].

13. Schnabel R. B. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 2015; 386. ( 9989 ) : 154-162.

14. Давыдкин И.Л., Золотовская И.А. Возможности снижения риска развития повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Российский кардиологический журнал. 2015; (6): 87-93. [Davydkin I.L., Zolotovskaya I.A. The opportunities for risk reducing of recurrent stroke in atrialfibrillation. *Russian Journal of*

Cardiology. 2015; (6): 87-93. In Russian].doi:10.15829/1560-4071-2015-6-87-93.

15. Arsava EM, Bas DF, Atalar E, Has AC, Oguz KK, Topcuoglu MA. Ischemic stroke phenotype in patients with nonsustained atrial fibrillation. *Stroke*. 2015 ;46(3):634-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006396.

16. Gorin L, Fauchier L, Nonin E, de Labriolle A, Haguenoer K, Cosnay P et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score =1. *Thromb. Haemost*. 2009; 103: 833-840. doi: 10.1160/TH09-10-0746.

17. Markus MR, Stritzke J, Wellmann J, Duderstadt S, Siewert U, Lieb W et al. Implications of prevalent and incident diabetes mellitus on left ventricular geometry and function in the ageing heart: The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2011; 21: 189-196. doi: 10.1016/j.numecd.2009.09.005.

18. Меньшикова О.П., Перина Д. А., Чухланцева Е.А., Бобылев Ю.М. Кардиометаболические факторы риска у пациентов с артериальной гипертензией, диабетом 2 типа и мерцательной аритмией являются перекрестком трех путей. Научное сообщество студентов XXI века. 2017; 3 (51): 83-90. [https://sibac.info/archive/nature/3\(49\).pdf](https://sibac.info/archive/nature/3(49).pdf). [Menshikova O.P., Perina DA, Chukhlantseva EA. Cardiometabolic risk factors in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes and atrial fibrillation are the crossroads of three roads. The scientific community of students of the XXI century. 2017; 3 (51): 83-90. In Russian. [https://sibac.info/archive/nature/3\(49\).pdf](https://sibac.info/archive/nature/3(49).pdf)].

19. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343 doi: 10.1136/bmj.d4169.

20. Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(1):e000279. doi: 10.1136/openhrt-2015-000279.

21. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern. Med*. 2014; 174 (1): 107-114. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11912.

22. Chahal AA, Somers VK. Ion Channel Remodeling — A Potential Mechanism Linking Sleep Apnea and Sudden Cardiac Death. *J. Amer. Heart Associat*. 2016; 5 (8): e004195. doi: 10.1161/JAHA.116.004195.

23. Олейник О.А., Самойлова Ю.Г., Ворожцова И.Н., Денисенко Т.Н., Башняк М.В., Харламова Е.Ю. Клинико-метаболические и молекулярно-генетические механизмы сердечно-сосудистых осложнений ожирения. Сибирский медицинский журнал. 2017; 26 (4):16-22. [Oleinik O.A., Samoilova Y.G., Vorozhtsova I.N., Denisenko T.N., Bashnyak M.V., Kharlamova E.Y. Clinical and metabolic and molecular genetic mechanisms of cardiovascular complications of obesity *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Siberian Medical Journal)*. 2017; 26 (4):16-22. In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.

#### Для корреспонденции/Corresponding author

Хидирова Людмила Даудовна /Khidirova L.D.  
h\_ludmila73@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует

## Проблема комплаенса в психиатрии

И.В. Белокрылов, В.П. Соколов

Российский университет дружбы народов, Москва

## The problem of compliance in psychiatry

I.V. Belokrylov, V.P. Sokolov

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

### Аннотация

В данной статье представлен обзор основных российских и зарубежных источников литературы, посвященных проблемам проверженности лечению (комплаенса) у пациентов, страдающих психическими расстройствами, в частности шизофренией. В статье описаны основные факторы, ассоциированные с отказом больного от назначенного лечения, описан вклад низкой комплаентности не только в качество жизни пациента, но и в расходы системы здравоохранения, связанные с повторными госпитализациями некомплаентных пациентов. В статье также рассматриваются методы оценки комплаенса, как экспериментальные, так и клинико-психологические, имеющие прикладное клиническое значение. Кроме того, в статье изучаются методы преодоления некомплаентности у больных шизофренией, например, комплаенс-терапия – психотерапевтическая методика, отличавшаяся краткосрочностью, удобством и простотой для применения в клинической практике и показавшая достаточно высокую эффективность.

**Ключевые слова:** психиатрия, шизофрения, комплаенс, психические расстройства, психофармакотерапия.

### Abstract

The article presents an overview of major Russian and foreign literature on the problems of compliance in patients with schizophrenia. The article describes key factors associated with the patient's refusal of the prescribed treatment. The article describes the basic methods of evaluation of compliance: experimental and psychological, with applied clinical significance. The article describes the main factors associated with the patient's refusal of the prescribed treatment, describes the contribution of low compliance not only to the patient's quality of life, but also to the health care costs associated with repeated hospitalizations of non-compliant patients. The article examines methods for overcoming non-compliance in patients with schizophrenia, for example, compliance therapy — a psychotherapeutic method that is short-lived, convenient and simple to use in clinical practice, and has shown rather high efficiency.

**Key words:** psychiatry, schizophrenia, compliance, mental disorders, psychopharmacotherapy.

*Ссылка для цитирования: Белокрылов И.В., Соколов В.П. Проблема комплаенса в психиатрии. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 92-98.*

Термин «комплаенс» (англ. Compliance — согласие, соответствие) означает добровольное следование пациента предписанному лечению, правильность и адекватность соблюдения врачебных рекомендаций.

Соблюдение лечебного режима, предписанного врачом, — актуальная задача исследований практически во всех областях клинической медицины. Так, например, около 40% больных гипертонической болезнью прекращают прием антигипертензивных препаратов, причем в 25% случаев самостоятельная отмена поддерживающего лечения происходит уже в течение полугода от начала лечения. Особое значение комплаенс имеет в психиатрии. Многие исследователи констатируют, что степень соблюдения режима терапии у пациентов с психическими расстройствами существенно ниже, чем у соматических больных, особенно в условиях длительного, многолетнего приема лекарств [1].

Так, например, для пациентов с шизофренией повышенный риск рецидива и повторной госпитализации является наиболее значимым клиническим последствием несоблюдения назначенного лекарственного лечения шизофрении. По результатам исследований, проведенных американскими и британскими психиатрами, из 1646 пациентов с шизофренией 58,6% прекращали прием поддерживающей терапии в течение 3 мес после выписки из психиатрической больницы, что впоследствии становилось причиной рецидивов психопатологической симптоматики и повторных госпитализаций. В другом рандомизированном исследовании [2] сообщалось о неполном соблюдении режима лечения, у 57,5% из 876 обследованных пациентов с шизофренией отмечались эпизоды самостоятельной коррекции дозы, вплоть до полного отказа от лекарств в связи с «хорошим самочувствием». По данным исследователей из Сан-Диего [3] (вы-

борка 2801 человек), у неприверженных к лечению пациентов отмечалась в 2,5 раза большая частота повторных госпитализаций в психиатрические стационары по сравнению с таковой у комплаентных больных. Таким образом, низкая степень комплаентности у пациентов, страдающих психическими заболеваниями, способствует более тяжелому течению заболевания и оказывает негативное влияние на качество жизни [4]. В то же время у пациентов, соблюдавших правильную дозировку лекарственного средства и выполнявших все предписания лечащего врача, риск повторной госпитализации в психиатрическую клинику был значительно меньше.

В дополнение к чисто клиническим последствиям низкая комплаентность значительно увеличивает расходы системы здравоохранения. Согласно западным исследованиям, в связи с низкой приверженностью медикаментозному лечению больных шизофренией загруженность одной из клиник увеличилась на 121 838 койко-дней, что соответствует расходам 106 млн долларов США [5]. По данным исследователей из Флориды [6], полученным на выборке из 10 330 пациентов с шизофренией, отмечалась выраженная обратная корреляция между комплаентностью больных и расходами системы здравоохранения. Расходы на пациентов с незначительной приверженностью лечению оказались значительно выше, чем на комплаентных пациентов. На фоне низкой комплаентности монотерапия атипичными антипсихотиками увеличивала расходы на 133 доллара, монотерапия типичными антипсихотиками - на 294 доллара, а при комбинированной терапии типичными и атипичными нейролептиками расходы возрастали на 221 доллар США. В исследовании, проведенном в Сан-Диего, расходы на амбулаторное лечение были значительно выше на некомплаентных пациентов, чем на комплаентных, хотя общие расходы были выше для пациентов с высокой приверженностью из-за увеличения аптечных расходов. В проведенном в Великобритании обследовании 628 пациентов, получающих антипсихотические препараты, несоблюдение режима лечения было связано с увеличением расходов на стационарное лечение приблизительно на 2500 фунтов за год, что увеличивало расходы до 5000 фунтов на одного пациента в год [7].

### Факторы комплаентности

Основная сложность, возникающая при изучении комплаенса, определяется мультифакторным характером данного феномена. В настоящее время выявлено свыше 200 факторов, так или иначе обуславливающих отношение больных к поддержанию режима терапии [8]. Комплаенс отра-

жает сложное взаимодействие этих факторов, конфигурация которых меняется в динамике заболевания и на отдаленных этапах может существенно отличаться от начальной. Применительно к шизофрении факторы комплаентности можно подразделить на следующие группы:

1) факторы, связанные с медикаментозным лечением (в частности, побочные эффекты лекарственных средств, необходимость соблюдения режима приема);

2) факторы, связанные с продуктивной симптоматикой заболевания;

3) факторы, связанные с негативной симптоматикой заболевания, в том числе когнитивными расстройствами;

4) факторы, связанные с лечащим врачом, его профессионализмом и способностью поддерживать оптимальный психологический контакт с пациентом (терапевтический альянс);

5) социальные и микросоциальные факторы.

Весьма сложно определить значимость всего многообразия этих факторов и характер их влияния на комплаенс. Более целесообразными представляются выделение наиболее значимых, основных факторов комплаентности, изучение механизмов их воздействия на феномен и выработка мероприятий, направленных на их коррекцию и соответственно на повышение комплаентности.

Важный аспект комплаентности по отношению к психофармакотерапии - переносимость лекарственных средств, реакция пациента на связанные с приемом препаратов побочные эффекты, возникающий при этом комплекс объективных нейрофизиологических, а также субъективных индивидуально-психологических ощущений. Тяжелее всего переносятся типичные нейролептические препараты при относительно высоком уровне их лечебной эффективности. Основными фармакологическими побочными эффектами психотропных препаратов являются экстрапирамидные неврологические расстройства, эндокринные нарушения, приводящие к увеличению массы тела, снижению либидо и т. д., а также избыточная медикаментозная седация.

В целях улучшения комплаенса и качества жизни больных с хроническими психическими расстройствами в 1960-е годы были синтезированы и внедрены во врачебную практику депонированные формы традиционных нейролептиков. Применение этих средств в ряде случаев улучшало комплаенс, но и они оказывали побочное действие, свойственное соответствующим пероральным формам [9,10]. Последнее время при разработке новых психотропных средств в качестве одного из основных параметров конечного продукта определялись его

комплаентные свойства [11]. В русле данной тенденции были синтезированы так называемые атипичные нейролептики. Среди их побочных эффектов по крайней мере значительно меньше фигурируют экстрапирамидные нарушения (хотя эндокринные — не реже, чем у типичных) [12]. Одним из последних достижений психофармакологии стало создание атипичных антипсихотиков с пролонгированным действием, наподобие традиционных пролонгированных нейролептиков [13]. Однако психотропные средства самых современных классов также проявляют побочные действия, приводящие к снижению уровня соблюдения режима терапии. Поэтому наилучший комплаенс, как правило, обеспечивает адекватный режим дозирования с подбором минимальной достаточной дозы [14].

Тем не менее прямой зависимости низкого уровня комплаенса от побочных эффектов препаратов не установлено. По некоторым данным, на этапе начальной стабилизации ремиссии более высокие дозировки нейролептиков и соответственно большая выраженность экстрапирамидных побочных явлений могут сопровождаться хорошим комплаенсом [15].

Факторами, негативно влияющими на выполнение врачебных назначений, могут быть неудобные или затруднительные для больных способы введения препаратов, например, необходимость принимать препарат несколько раз в день, а также высокая стоимость при самостоятельном приобретении лекарств.

Разнообразие клинических факторов, таких как психопатологические симптомы, коморбидная симптоматика, различные варианты течения, прогрессивности заболевания, варианты лекарственного и иного патоморфоза, обуславливающих уровень приверженности психически больных предписанному режиму терапии, неоднократно обсуждалось в медицинской литературе. Исследователями найдено большое количество коррелятов проявлений психического заболевания с уровнем комплаентности [16].

Важным критерием оценки комплаентности является адекватность суждений о собственной болезни. Правильное понимание пациентом природы собственного заболевания, его проявлений и последствий, а также согласованность представлений пациента о собственной болезни с принятыми медицинскими и социальными критериями называется осознанием психического заболевания [17].

Именно нарушение осознания психической болезни считается одним из патогномоничных критериев многих психических расстройств, в том числе шизофрении. Широкое распространение получило понятие «анозогнозия», заключающее-

ся в отрицании существования болезни. В частности, хорошо известен феномен алкогольной анозогнозии — отрицания алкогольной зависимости. У данной категории пациентов анозогнозия является основной, определяющей составляющей отношения к болезни. Изначально алкогольная анозогнозия рассматривалась как следствие психоорганического синдрома и алкогольных изменений личности, а впоследствии она стала интерпретироваться как проявления системы психологической защиты [17].

В клинической практике феномен осознания психического заболевания отождествляется с понятием «критичность». Однако термин «критичность» обладает недостаточной методологической разработанностью, поскольку не существует точного определения критичности, несмотря на частое использование данного понятия.

Можно выделить несколько аспектов данного понятия.

Первый — критичность к своим суждениям, действиям и высказываниям. Данный вид критичности является важной характеристикой мышления. Второй — критичность к себе, к оценке своей личности. Этот компонент критичности подразумевает понимание пациентом своего места и роли в жизни, своих достоинств и недостатков. Третий аспект — критичность к собственным психопатологическим переживаниям. Именно эта форма критичности рассматривается в психиатрии как показатель позитивной динамики заболевания и критерий ремиссии. Таким образом, именно критичность к своим психопатологическим переживаниям и описывает феномен осознания психической болезни. Нарушение критичности может выступать в виде нецеленаправленных действий, суждений, нарушений прогнозирования своих действий, вследствие которых пациент утрачивает способность корректировать свое поведение, что в свою очередь отражается на комплаентности пациента и его приверженности предписаниям врача.

В то же время понятие «критичность» имеет значительные ограничения для клинической оценки нарушений мышления у пациента. Так, например, основным недостатком является однообразность взгляда на осознание болезни, поскольку критичностью считают лишь способность пациента распознавать болезненность собственных симптомов. В клинической же практике психиатры обычно оценивают не только критичность к проявлениям болезни, но и ряд других критериев, таких как критичность к причинам заболевания, к необходимости лечения и прочие. Однако вследствие отсутствия диагностических стандартов оценки

критики данный феномен трудно применить для оценки комплаентности.

Когнитивные нарушения у психически больных также выделяются авторами в аспекте проблемы комплаенса [18]. Ошибки в приеме медикаментов и побочные действия лекарств в значительной мере могут быть следствием неспособности пациента прочитать и понять письменные и устные инструкции. Проблема не ограничивается тем, что пациенты должны прочитать напечатанный материал или услышать произнесенную врачом информацию. От них требуется, чтобы они поняли, осознали, удержали в памяти и применили эту информацию в жизни, изменяя при необходимости свое поведение, вредные привычки, уклад жизни и т.д. Такая способность может быть на несколько порядков ниже, чем способность просто прочитать материал. В связи с этим представляют интерес исследования проспективной памяти (способность помнить то, что нужно сделать в будущем) и медикаментозного менеджмента у взрослых пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством. Негативные изменения, степень выраженности эмоционально-волевого дефекта личности коррелировали у этих пациентов с более низкой способностью следовать режиму медикаментозной терапии. Нарушения когнитивных функций в этих исследованиях являлись более значимым предиктором несоблюдения режима терапии, чем, например, тяжесть продуктивной симптоматики и отношение к лечению [19].

Факторы социальной среды также существенно влияют на комплаентность психически больных, поскольку они во многом определяют отношение больного к психиатрическому лечению и соблюдению лечебного режима, его мотивированность на лечение либо негативную позицию к нему. Ключевую роль играет микросоциальное окружение пациента – семья. По мнению американских и британских исследователей, вовлеченность членов семьи больного в формирование комплаенса чрезвычайно высока, поэтому проведение семейных встреч с врачом является неотъемлемым условием эффективности мероприятий по его улучшению.

Врач-психиатр является основным звеном лечебно-реабилитационной системы в немалой степени за счет своей способности к обеспечению комплаентности. Он не просто выступает пассивным посредником между больным и имеющимся в медицине лечебным арсеналом, но выстраивает персонифицированную систему отношений с больным, является в высшей степени активной фигурой, определяющей участие пациента в терапевтическом процессе. Полноценному комплаенсу способствует не только понимание со стороны

больного пользы лечения, но и внимательное отношение врача ко всем проблемам больного [20].

Необходимым базовым условием достижения хорошей комплаентности со стороны больного является квалификация врача. По данным С.Н. Мосолова, около 50% случаев неэффективности терапии связано с ее неадекватным назначением. Наиболее распространенными ошибками, помимо несвоевременного начала лечения и несоблюдения клинических показаний и противопоказаний, являются проведение шаблонной (без учета индивидуальных особенностей) терапии низкими дозами, частая смена препаратов без соблюдения нужной длительности приема, преждевременная отмена терапии, одномоментное назначение большого количества препаратов (полипрагмазия) [21].

Особое значение в условиях длительного лечения имеет непрерывный и эффективный лечебный альянс врача с пациентом. Добиться доверия, взаимопонимания и должного контакта с лечащим врачом, заинтересованного участия больного в процессе терапии – значит минимизировать нарушения предписанных рекомендаций. В ряде публикаций, посвященных данному вопросу [22], особо подчеркивается необходимость правильного выстраивания диалога с пациентом. Наиболее важными условиями являются время и терпение со стороны врача. Необходимо вести разъяснительную работу с пациентом, объяснять причины его заболевания, подчеркивать необходимость длительного и регулярного лечения. Перечисленные аспекты комплаентности можно объединить понятием психотерапевтических, апеллирующих к проблемам субъективной картины болезни, лично опосредованного отношения больного к симптомам и лечебным мероприятиям [23].

К сожалению, нередко контакт врача и пациента носит формальный характер, врач не заботится об адекватном объеме информации, предлагаемой больному. Ситуация осложняется и тем, что в наше время больные активно пользуются Интернетом, который зачастую предлагает искаженную информацию о психических расстройствах, лекарственных средствах и их побочных эффектах. В сочетании с психотерапевтическим бездействием врача это значительно усиливает стигматизацию больного, вызывает у него необоснованные страхи в связи с лечением и ухудшает комплаенс. Данные тенденции особенно актуальны в современных условиях модернизации психиатрической службы, предусматривающей сокращение стационарного этапа с увеличением доли полустационарной и амбулаторной форм лечения с неизбежным ростом ответственности семьи больного по поводу приема им

лекарственных средств и соблюдения других моментов лечебного режима.

### Методы оценки комплаентности

Самостоятельный вектор современных исследований комплаентности направлен на прогнозирование приверженности к лечению. Комплаентность пациентов устанавливается при повторном поступлении в психиатрический стационар; в качестве достоверного метода ее оценки наиболее часто используется измерение концентрации лекарственного препарата в крови. В публикациях рассматриваются такие методы оценки комплаенса, как микроэлектронная мониторинговая система, вмонтированная в крышечку лекарственной упаковки [24]. В то время как, по оценкам врачей, 95% пациентов были комплаентными, электронная система показала, что только 38% из них соблюдали режим терапии. Есть данные об использовании метода рибофлавинового маркера, который добавляли к исследуемому препарату и к плацебо. Рибофлавин флюоресцирует при облучении ультрафиолетовым светом, что позволяет легко осуществлять экспресс-контроль его содержания в моче и контролировать тем самым прием назначенных препаратов [25,26].

Однако все эти методы неприменимы для массового использования в клинической практике, поэтому для изучения комплаентности используются опосредованные методы, в основном специфические психометрические шкалы.

В американской клинической практике используется шкала установки на лечение DAI (Disease Attitude Inventory). Весьма популярна также шкала комплаентности Мориски-Грин, широко применяемая в соматической медицине. В 2012 г. в Санкт-Петербургском НИПИ им. В. М. Бехтерева разработана шкала медикаментозного комплаенса (ШМК).

Для оценки комплаенса в условиях психиатрической клиники может применяться клинко-психологическое исследование, в котором комплаентность определяется посредством измерения уровня осознания психического расстройства у пациента, который оценивается с помощью интервальной шкалы, содержащей показатели низкого, частичного и полного инсайта (осознания заболевания). В настоящее время существует несколько валидных методик оценки инсайта, представляющих собой полуструктурированное интервью [27,28].

Шкала оценки нарушения осознания психического расстройства (The Scale to Assess the Unawareness of Mental Disorder) разработана специально для оценки осознания заболевания у паци-

ентов с психическими расстройствами, в частности с шизофренией. Эта шкала дает возможность оценить перечисленные выше аспекты критичности, оценить параметры осознания и понимания причин во временной перспективе настоящего и прошлого состояния пациента. Оценка производится на основании данных клинической беседы по пятибалльной шкале, где низший балл соответствует высшему уровню инсайта. Данная методика широко применяется в научных и клинических исследованиях, что расширяет возможности сравнения и обсуждения результатов. К другим примерам методик оценки инсайта в виде полуструктурированного интервью относятся The Insight and Treatment Attitudes Questionnaire (ITAQ) и The Schedule for the Assessment of Insight-Expanded (SAI-E).

### Методы улучшения комплаенса

Наряду с самым доступным для практикующего психиатра методом улучшения комплаенса — фармакологическим, который заключается в проведении рациональной психофармакотерапии, назначении оптимальных для каждого больного препаратов и их доз, избегании полипрагмазии, многие авторы сходятся во мнении о необходимости включения в процесс других специалистов (помимо лечащего врача-психиатра), а также активизации роли среднего медицинского персонала лечебно-профилактических учреждений [29,30].

С целью улучшения соблюдения пациентами режима лечения используются различные методики, включающие психообразование, семейную терапию, бихевиоральную терапию и психопедагогические приемы. Разработана методика психотерапевтической коррекции комплаенса, называемая комплаенс-терапией, использующая когнитивно-бихевиоральные технологии; последние сочетают мотивационное интервью с активными терапевтическими установками, направленным решением проблем, а также образовательными когнитивными компонентами [31,32].

Метод комплаенс-терапии первоначально был разработан для лечения пациентов, страдающих наркоманией и алкоголизмом, как вспомогательный метод, призванный улучшить качество ремиссии. Р. Кемп и соавт. адаптировали метод комплаенс-терапии для лечения больных с острыми психотическими состояниями [33]. Преимуществами комплаенс-терапии являются краткосрочный характер (для ее осуществления требуется от 6 до 12 психотерапевтических сессий), практическая направленность и расширение целей, от задачи следования схеме приема психофармакотерапии к более широкому соблюдению всех врачебных рекомендаций в клинической практике. Таким обра-



зом, это практичное и легко реализуемое вмешательство в реальных клинических условиях. В последние годы зарубежными и отечественными исследователями были получены данные об эффективности этой методики. Психотерапевтические сеансы способствовали коррекции дезадаптивного поведения, снижению самостигматизации, отмечалось положительное влияние на соблюдение врачебных рекомендаций [34,35].

### Заключение

Подходы к улучшению комплаенса должны расширяться и в идеале затрагивать не только разработку стратегий фармакотерапии, сферу поведенческих стереотипов, паттернов эмоционального реагирования и когнитивных функций больного. Представляется вполне реализуемой организация работы с микросоциальным окружением больного. Однако все это невозможно без определения приоритетных направлений коррекции комплаентности для каждого пациента с учетом индивидуальных особенностей его личности, семейных отношений и ряда других факторов. Не следует забывать о принципе преемственности в лечении психически больных между стационарами и психоневрологическими диспансерами. Методики прогноза и коррекции комплаенса должны упрощаться, становясь доступными в клинической практике, поскольку многие экспериментальные методы на сегодняшний день являются слишком трудоемкими, материально затратными, требуют ежедневного присутствия пациента и, следовательно, не обладают практической ценностью.

Таким образом, повышение комплаентности пациентов — одна из важных задач современной психиатрии, актуальность которой повышается в связи с современной тенденцией смещения основных средств психиатрической помощи в амбулаторный сектор. Мероприятия, направленные на повышение комплаенса, позволят не только улучшить качество ремиссии пациента, повышая тем самым качество жизни, но и сократить число госпитализаций, что также снизит нагрузку на психиатрические стационары и тем самым позволит сократить расходы системы здравоохранения.

### Литература

1. Незнанов Н.Г., Вид В. Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии. *Психиатрия и психофармакология*. 2004; 6(11):159-162. [Neznanov N.G., Vid V.D. The problem of compliance in clinical psychiatry. *Psychiatry and Psychopharmacology*. 2004; 6(11):159-162. In Russian].
2. Velligan D, Mintz J, Maples N, Xueying L, Gajewski S, Carr H et al. A randomized trial comparing in person and electronic interventions for improving adherence to oral medications in schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 2013;39: 999–1007. doi: 10.1093/schbul/sbs116.

3. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2004;161(4): 692–699 doi: 10.1176/appi.ajp.161.4.692.
4. Лутова Н. Б. Структура комплаенса у больных с эндогенными психическими расстройствами. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук - Санкт-Петербург: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2013. 375 с. [Lutova N. B. Compliance structure in patients with endogenous mental disorders. St.Petersburg: Bekhterev NMIC PN — 2013. 375 p. In Russian].
5. San L, Bernardo M, Gómez A, Martínez P, González B, Peña M. Socio-demographic, clinical and treatment characteristics of relapsing schizophrenic patients. *Nord. J. Psychiatry*. 2013; 67(1):22–29 doi: 10.3109/08039488.2012.667150.
6. Becker MA, Young MS, Ochshorn E, Diamond RJ. The relationship of antipsychotic medication class and adherence with treatment outcomes and costs for Florida Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Adm. Policy Ment. Health*. 2007; 34(3): 307–314. doi:10.1007/s10488-006-0108-5.
7. Hudson TJ, Owen RR, Thrush CR, Armitage TL, Thapa P. Guideline implementation and patient-tailoring strategies to improve medication adherence for schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*. 2008;69(1): 74–80. doi: 10.4088/jcp.v69n0110.
8. Бугрова Е.И. Несоблюдение режима внебольничной психофармакотерапии больными шизофренией: социальные и экономические аспекты. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2007. Московский НИИ Психиатрии. 151 с. [Bugrova E.I. Non-adherence to outpatient psychopharmacotherapy of patients with schizophrenia: social and economic aspects. Moscow Research Institute of Psychiatry. 151 p. In Russian].
9. Waddell L, Taylor M. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: systematic review. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 2009; 52: S43–S50. doi: 10.1192/bjp.195.52.s43.
10. Patel MX, Haddad PM, Chaudhry IB, McLoughlin S, Husain N, David AS. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol.* 2009; 24: 1473–1482. doi: 10.1177/0269881109104882.
11. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии. *Русский медицинский журнал*. 2002;10(12/13): 45-49. [Mosolov S.N. The present stage of development of psychopharmacotherapy. *Russian Medical Journal*. 2002. 10: (12/13).45-49. In Russian].
12. Karow A, Reimer J, König HH, Heider D, Bock T, Huber C et al. Cost-effectiveness of 12-month therapeutic assertive community treatment as part of integrated care versus standard care in patients with schizophrenia treated with quetiapine immediate release (ACCESS trial). *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(3): 402–408. doi: 10.4088/jcp.11m06875.
13. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Mashile M, Fusar-Poli P. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literature review. *Early Interv Psychiatry*. 2013; 7: 247–254. doi: 10.1111/eip.12027.
14. Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res.* 2010; 175: 58–62 doi: 10.1016/j.psychres.2008.11.003.
15. Данилов Д.С. Терапия шизофрении. М: Миклош 2010. 276с. [Danilov D. S. Terapija shizofrenii (The treatment of schizophrenia). Moscow. Miclosh. 2010. 276 p. In Russian].
16. Kotzè AM, van Delft WF, Roos JL. Continuity of care of outpatients with schizophrenia in Pretoria. *S. Afr. J. Psychiatr.* 2010;16(3): 80–83 doi: 10.4102/sajpsy.2010.v16i3.272.
17. Иржевская В.П. Нарушения осознания психической болезни при шизофрении - диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. МГУ им. М. В. Ломоносова.

ва;2009. 212 с. [Irzhevskaya V.P. Distortion of awareness of mental disorder in schizophrenia. Moscow. Moscow State University. 2009.212 p. In Russian].

18. Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Bowersox NW, Dixon LB, Miller R et al. Assertive community treatment in veterans affairs settings: impact on adherence to antipsychotic medication. *Psychiatr Serv.* 2013; 64(5): 445–451. doi: 10.1176/appi.ps.201100543.

19. Pinto E, Sahoo S, Deshmukh D, Vadlamani N, Dhingra I, Karia S et al. Treatment compliance and noncompliance in psychosis: Methodological issues. *Indian J Psychiatry.* 2017; 59(3): 401–402 doi: 10.4103/psychiatry.indianjpsychiatry\_343\_17.

20. Rodrigo C, Welgama S, Wijeratne T, Weligepola R, Rajapakse S, Jayananda G. A prospective cohort study on the role of nonspecialist staff in preventing relapses and improving clinic attendance of patients with schizophrenia. *Indian J Psychiatry.* 2013; 55(1): 74–76 doi: 10.4103/0019-5545.105518.

21. Chen J, Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Case MG, Phillips GA, Schuh KJ et al. Reasons for continuing or discontinuing olanzapine in the treatment of schizophrenia from the perspectives of patients and clinicians. *Patient Prefer Adherence.* 2011; 5: 547–554 doi: 10.2147/ppa.s23255.

22. McHugo GJ, Bebout RR, Harris M, Cleghorn S, Herring G, Xie H et al. A randomized controlled trial of integrated versus parallel housing services for homeless adults with severe mental illness. *Schizophr Bull.* 2004; 30(4):969–982 doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007146.

23. De Las Cuevas C, de Leon J, Peñate W, Betancort M Factors influencing adherence to psychopharmacological medications in psychiatric patients: a structural equation modeling approach. *Patient Prefer Adherence.* 2017; 11: 681–690. doi: 10.2147/ppa.s133513.

24. Peuskens J, Olivares JM, Pecenak J, Tuma I, Bij de Weg H, Eriksson L et al. Treatment retention with risperidone long-acting injection: 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26: 501–509. doi:10.1185/03007990903488670.

25. Vervloet M, Linn AJ, van Weert JC, de Bakker DH, Bouvy ML, van Dijk L. The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: a systematic review of the literature. *J Am Med Inform Assoc.* 2012; 19: 696–704 doi: 10.1136/amiajnl-2011-000748.

26. Montes JM, Medina E, Gomez-Beneyto M, Maurino J. A short message service (SMS)-based strategy for enhancing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2012; 200:89–95. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.034.

27. McCann TV, Clark E, Lu S. Subjective side effects of antipsychotics and medication adherence in people with schizophrenia. *J Adv Nurs.* 2009; 65(3): 534–543. doi: 10.1111/j.1365-2648.2008.04906.x.

28. Jaeger S, Pffiffer C, Weiser P, Kilian R, Becker T, Längle G et al. Adherence styles of schizophrenia patients identified by a latent class analysis of the Medication Adherence Rating Scale (MARS): a six-month follow-up study. *Psychiatry Res.* 2012; 200: 83–8. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.033.

29. Manuel JJ, Covell NH, Jackson CT, Essock SM. Does assertive community treatment increase medication adherence for people with co-occurring psychotic and substance use disorders? *J Am Psychiatr Nurses Assoc.* 2011; 17(1): 51–56. doi:10.1177/1078390310395586.

30. Aagaard J, Müller-Nielsen K. Clinical outcome of assertive community treatment (ACT) in a rural area in Denmark: a case-control study with a 2-year follow-up. *Nord J Psychiatry.* 2011; 65(5): 299–305. doi: 10.3109/08039488.2010.544405.

31. Rabinovitch M, Cassidy C, Schmitz N, Joobar R, Malla A. The influence of perceived social support on medication adherence in first episode psychosis. *Can J Psychiatry.* 2013; 58(1): 59–65. doi:10.1177/070674371305800111.

32. Wilk JE, West JC, Marcus SC, Countis L, Regier DA, Olfson M. Family contact and the management of medication non-adherence in schizophrenia. *Community Ment Health J.* 2008; 44(5): 377–380. doi: 10.1007/s10597-008-9139-6.

33. Кемп Р., Девид А., Хейворд П. Комплаенс-терапия. Обзор современ. психиатрии. 2000; 5: 91–101 [Kemp R., David A., Hayward P. Compliance therapy. *Modern Psychiatry Overview.* 2000.5.91–101. In Russian].

34. Бабин С.М., Шлафер А.М., Сергеева Н.А., Комплаенс-терапия больных шизофренией [Электронный ресурс]. Медицинская психология в России: электронный научный журнал 2011. 2. [Babin S.M., Shlafer A.M., Sergeeva N.A., Compliance therapy for patients with schizophrenia [Internet]. *Medical psychology in Russia.* 2011. 2. In Russian]. <http://medpsy.ru>

35. Krzystanek M, Krysta K, Skalacka K. Treatment Compliance in the Long-Term Paranoid Schizophrenia Telemedicine Study. *J Technol Behav Sci.* 2017; 2(2): 84–87. doi: 10.1007/s41347-017-0016-4.

#### Для корреспонденции /Corresponding author

Белокрылов Игорь Владленович/ Igor V. Belokrylov  
beliv60@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует

## Междисциплинарный подход к лечению хирургического больного: роль врача-реабилитолога

Е.В. Гусакова<sup>1</sup>, И.Н. Пасечник<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## A multidisciplinary approach to the treatment of the surgical patient: the role of the physician rehabilitation

E.V. Guskova<sup>1</sup>, I.N. Pasechnik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CCH with Outpatient health center», Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

Повышение качества оказания помощи хирургическим больным возможно только на основе междисциплинарного подхода и принципов доказательной медицины. Одним из важнейших компонентов ведения хирургических больных является комплексная реабилитация. Авторы описывают реабилитационные мероприятия у хирургических больных на основе трехэтапной системы.

Первый этап осуществляется в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций по профилю основного заболевания в острый период течения заболевания или травмы при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала) и отсутствии противопоказаний к методам реабилитации. Второй этап проходит в стационарных условиях медицинских организаций в ранний восстановительный период течения заболевания или травмы, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания, при хроническом течении заболевания вне обострения. Третий этап осуществляется в ранний и поздний реабилитационные периоды, период остаточных явлений течения заболевания, при хроническом течении заболевания вне обострения в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда и др.

**Ключевые слова:** хирургический больной, реабилитация.

### Abstract

Improving the quality of care for surgical patients is possible only on the basis of an interdisciplinary approach and the principles of evidence-based medicine. One of the most important components of the management of surgical patients is a comprehensive rehabilitation. The authors describe rehabilitation measures in surgical patients on the basis of a three-stage system.

The first stage is carried out in the intensive care and intensive care units of medical organizations on the profile of the underlying disease in the acute period of the disease or injury in the presence of confirmed by the results of the survey prospects of recovery of functions (rehabilitation potential) and the absence of contraindications to rehabilitation methods. The second stage is carried out in stationary conditions of medical organizations in the early recovery period of the disease or injury, late rehabilitation period, the period of residual phenomena of the disease, in the chronic course of the disease outside the exacerbation. The third stage is carried out in the early and late rehabilitation periods, the period of residual phenomena of the disease, in the chronic course of the disease outside the exacerbation in the departments (offices) of rehabilitation, physiotherapy, physical therapy, reflexology, manual therapy, psychotherapy, medical psychology, speech therapist offices, etc.

**Key words:** surgical patient, rehabilitation.

*Ссылка для цитирования: Гусакова Е.В., Пасечник И.Н. Междисциплинарный подход к лечению хирургического больного: роль врача-реабилитолога. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 99-104.*

Главной задачей, стоящей перед российским здравоохранением, несомненно, является повышение качества оказания медицинских услуг населению. Особенно она актуальна в хирургической клинике вследствие высокой инвазивности этой специальности. Общемировая тенденция последних лет показывает, что улучшить результаты лече-

ния хирургических больных можно только на основе мультидисциплинарного подхода с позиций доказательной медицины. Усилиями одного, пускай даже «звездного», специалиста добиться значимого прогресса не удастся [1, 2].

В настоящий момент в странах Западной Европы, США и ведущих клиниках России плано-

вая хирургическая помощь оказывается на основе Программы ускоренного выздоровления (ПУВ), в которой задействованы хирурги, анестезиологи-реаниматологи, клинические фармакологи, реабилитологи, нутрициологи, средний медицинский персонал. В основе ПУВ лежат работы датского профессора Г. Келета (H. Kehlet) по минимизации воздействия хирургической агрессии на организм больного, т.е. уменьшение стресс-ответа [1, 3].

ПУВ подразумевает снижение выраженности стресс-ответа за счет адекватной стратегии обезболивания на всех этапах периоперационного периода и использования миниинвазивных методов хирургического доступа. Основные компоненты программы представлены в таблице. Однако полностью устранить стресс-ответ невозможно, так как на организм больного воздействует слишком много повреждающих факторов. К ним стоит отнести: психоэмоциональное напряжение и дискомфорт, голодание, боль, повреждение тканей и внутренних органов, кровопотерю, рефлексыв неболевого характера, непреднамеренную гипотермию, водно-электролитные нарушения, вынужденную иммобилизацию и пр. [4, 5].

Вопросы миниинвазивной хирургии и анестезиологической защиты достаточно подробно освещены в литературе. Также убедительно развенчаны первые два компонента знаменитой триады-догмы «холод, голод и покой». В вопросах вынужденной иммобилизации после операции достигнут определенный консенсус – необходимы реабилитационные мероприятия.

Необходимо осознать, что при реализации ПУВ подготовка хирургического больного начинается задолго до операции - с преабиляции - составной части реабилитационных мероприятий.

Преабиляция - комплекс мероприятий, которые осуществляются сразу с момента диагностики заболевания на этапе поликлиники с целью улучшения физического и психического здоровья пациента и подготовки к операции. Что же входит в это понятие? То, что раньше проводилось в стационаре: диагностика сопутствующей патологии и ее коррекция, выявление и устранение нутритивной недостаточности, психологическая подготовка к хирургическому вмешательству. Кроме того, важно предупредить о необходимости отказа от курения и употребления алкоголя как минимум за 2 нед до операции. Реализация этих мероприятий позволяет оптимизировать результаты хирургического лечения: достоверно снижаются число осложнений и летальность.

Отдельно необходимо остановиться на психологической поддержке, которая включает разъяснение пациенту сути ПУВ и его активное участие в

лечении. Необходимо подчеркнуть, что пациент не будет голодать, болевой синдром будет минимальным, больной будет адекватен после операции, не станет обузой для родственников и сможет самостоятельно передвигаться по палате. Беседа, как правило, подкрепляется брошюрами или буклетами, в которых подробно в наглядной форме представлено, с чем может столкнуться пациент и как следует себя вести. Психологическая подготовка позволит пациентам преодолеть стереотипы, которые вырабатывались годами, что хирургия - это боль, холод и голод.

Почему же при ясном понимании необходимости реабилитационных мероприятий до недавнего времени они использовались в весьма ограниченных масштабах? У большинства врачей, да и пациентов, и их родственников реабилитационные мероприятия ассоциированы с санаториями. Причин тому было несколько: нехватка кадров, отсутствие законодательной базы, неверие ряда специалистов в методы вспомогательной терапии.

В настоящее время в стране идет реформа медицинской реабилитации. Среди концептуальных преобразований – придание реабилитации статуса отдельной медицинской специальности, разработка профстандарта для врача физической медицины и реабилитации, открытие центров реабилитации.

В соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» государство гарантирует гражданам не только оказание медицинской помощи при угрожающих состояниях, но и восстановление функций после развития заболевания или повреждения. Статья 40 определяет медицинскую реабилитацию как «комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и(или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество. Медицинская реабилитация осуществляется в медицинских организациях и включает в себя комплексное применение природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов. Порядок организации медицинской реабилитации, перечень меди-

## Изменения в периоперационном ведении больных

Критерий	ПУВ	Традиционно	Специалист
<b>Догоспитальный этап: поликлиника</b>			
Информированное согласие пациента	Амбулаторно	В стационаре	Хирург, анестезиолог
Осмотр анестезиолога	Амбулаторно	В стационаре	Анестезиолог
Предоперационная подготовка	Амбулаторно	После госпитализации	Анестезиолог
Отказ от курения	За несколько недель до операции	???	Анестезиолог, хирург
Госпитализация	В день операции или накануне	Плановая госпитализация за 7-10 дней до операции	Хирург
<b>Догоспитальный этап: стационар</b>			
Прием пищи	Прекращение приема твердой пищи за 6 ч до операции, назначение углеводного напитка за 2 ч до операции	Голод	Анестезиолог
Премедикация	Нет (замедление реабилитации)	Да	Анестезиолог
Подготовка операционной	Контроль температуры и влажности воздуха, подогреваемые матрасы	Нет	Хирург
Профилактика инфекционных осложнений	Антибиотико-профилактика	Анти-бактериальная терапия	Клинический фармаколог, эпидемиолог
Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений	Да	Да	Клинический фармаколог, анестезиолог, хирург
<b>Операционный этап</b>			
Анестезиологическое обеспечение	Короткодействующие анестетики и анальгетики. Мониторинг гемодинамики, уровня сознания, нервно-мышечной проводимости. Экстубация по возможности в операционной	Гарвардские стандарты, произвольная инфузионная терапия	Анестезиолог
Минимально-инвазивная хирургия	Зависит от ресурсов	Различная техника	Хирург
<b>Послеоперационный этап</b>			
Дренажи	Отказ/раннее удаление	Устанавливаются всем	Хирург
Удаление мочевого катетера	В операционной	При переводе в отделение из реанимации	Хирург, анестезиолог
Послеоперационное обезболивание	Мультиmodalный подход	Широкое использование опиоидных анальгетиков	Анестезиолог, хирург
Питание	Раннее (1-е сутки)	Не ранее 3-4-х суток	Анестезиолог, хирург, нутрициолог
Физиотерапия, дыхательная гимнастика, вертикализация	В первые часы после выхода из постнаркозной депрессии	Как правило, после перевода из реанимации	Реабилитолог
<b>Общие вопросы</b>			
Ведение медицинской документации	Электронная история болезни	Бумажная	Зам. главного врача
Работа среднего медицинского персонала	Строгое ранжирование обязанностей, избавление от непрофильной работы	Выполнение дополнительных функций: санитарская работа, транспортировка больных, доставка анализов и их результатов	Зам. главного врача, главная медицинская сестра

цинских показаний и противопоказаний для медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти».

Вступил в силу приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 03.09.2018 № 572н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по медицинской реабилитации», в котором указано, что к специалистам по медицинской реабилитации относятся врач по медицинской реабилитации, врач-физиотерапевт, врач-рефлексотерапевт и врач по лечебной физкультуре. Основная цель деятельности врача по медицинской реабилитации - это профилактика, диагностика нарушений функций и структур организма человека и последовавших за ними ограничений жизнедеятельности вследствие заболеваний и(или) состояний и медицинская реабилитация пациентов с указанными ограничениями и нарушениями в процессе оказания медицинской помощи. Согласно профстандарту, к трудовым функциям специалиста по медицинской реабилитации относятся: проведение медицинской реабилитации пациентов, имеющих нарушения функций и структур организма, применение физиотерапии, рефлексотерапии и лечебной физкультуры.

На основе профессионального стандарта будут разработаны федеральные образовательные стандарты подготовки специалиста в области медицинской реабилитации в ординатуре. Программа в данный момент проходит согласование с Национальным советом по профессиональным квалификациям на соответствие профессиональному стандарту и должна вступить в силу к 1 сентября 2019 г. В рамках обновленной программы в ординатуре специалист будет овладевать всем объемом знаний в области лечебной физкультуры, рефлексотерапии, физиотерапии и т.д. Предполагается также, что, помимо медицинских специальностей, выпускник новой программы будет иметь ключевые знания и навыки в рамках таких немедицинских специальностей, как медицинский логопед, клинический психолог, нейропсихолог и т.д.

Важным организационным моментом также стало утверждение профессионального стандарта врача анестезиолога-реаниматолога приказом № 554н 27.08.2018 Министерства труда и социальной защиты. В нем большое внимание уделено вопросам реабилитации. Согласно этому приказу в обязанности врача анестезиолога-реаниматолога входит: составление плана реабилитационных мероприятий, привлечение врачей-специалистов, проведение реабилитационных мероприятий и умение оценить их результаты. Таким образом закрепляет-

ся мультидисциплинарный подход в лечении хирургических больных.

В соответствии с «Порядком организации медицинской реабилитации», утвержденным приказом Минздрава России от 29.12.2012 № 1705н, определена трехэтапная система осуществления реабилитации с учетом периода течения и тяжести заболевания или травмы, профиля реабилитации. Первый этап осуществляется в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций по профилю основного заболевания в острый период течения заболевания или травмы при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала) и отсутствии противопоказаний к методам реабилитации.

Второй этап осуществляется в стационарных условиях медицинских организаций в ранний восстановительный период течения заболевания или травмы, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания, при хроническом течении заболевания вне обострения.

Третий этап осуществляется в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания, при хроническом течении заболевания вне обострения в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда и др.

В медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи в стационарных условиях, медицинская реабилитация осуществляется мультидисциплинарной бригадой на основе взаимодействия лечащего врача и врачей-специалистов с врачами-физиотерапевтами, врачами по лечебной физкультуре, врачами-рефлексотерапевтами, врачами мануальной терапии, врачами-психотерапевтами, медицинскими психологами, логопедами и другими специалистами, работающими в области медицинской реабилитации.

Медицинская реабилитация включает в себя оценку клинического состояния пациента, факторов риска проведения реабилитационных мероприятий, факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий, функциональных резервов организма, состояния высших психических функций и эмоциональной сферы, нарушений бытовых и профессиональных навыков и других показателей. Мультидисциплинарная бригада специалистов формулирует цели проведения реабилитационных мероприятий, формирует программу реабилитации, включающую ком-

плексное применение лекарственной и немедикаментозной (технологии физиотерапии, лечебной физкультуры, массажа, лечебного и профилактического питания, мануальной терапии, психотерапии, рефлексотерапии и методов с применением природных лечебных факторов) терапии, а также средств, адаптирующих окружающую среду к функциональным возможностям пациента и(или) функциональные возможности пациента к окружающей среде, в том числе посредством использования средств передвижения, протезирования и ортезирования. По окончании курса реабилитации проводится оценка эффективности реабилитационных мероприятий.

Основные реабилитационные мероприятия начинаются в раннем послеоперационном периоде. Вместе с тем послеоперационное течение во многом определяется преабилизацией (коррекция сопутствующей патологии, нутритивная поддержка и т.д.) и операционным этапом – инвазивностью операции и анестезиологическим обеспечением. Ранний выход из постнаркозной депрессии позволяет начать энтеральное кормление и реабилитацию в первые часы после операции, что в свою очередь уменьшает число послеоперационных осложнений: пневмонии, тромбозов легочной артерии и т.д. На этом этапе полномочным членом команды становится реабилитолог, который вносит существенный вклад в раннее выздоровление и выписку.

Таким образом, ПУВ у хирургических больных после плановых хирургических вмешательств оптимизирует оказание медицинской помощи населению без значительных материальных затрат. Использование принципов доказательной медицины, лежащих в основе концепции, позволяет применять только эффективные методики, снизить количество послеоперационных осложнений и сроки пребывания больных в стационаре.

Ниже приводятся наши результаты по внедрению ПУВ в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ.

В целях оптимизации лечебно-реабилитационного процесса и маршрутизации пациентов внутри ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (далее – ЦКБ), а также выработки стратегических направлений развития медицинской реабилитации создан Центр реабилитации. Основной задачей Центра реабилитации является интеграция медицинской реабилитации в лечебно-диагностический процесс на всех этапах организации медицинской помощи, в том числе на первом этапе в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Модель организации медицин-

ской реабилитации в ЦКБ разработана на основе этапной системы оказания первичной медико-санитарной и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи с учетом действующей нормативной правовой базы и данных анализа существующей практики медицинской реабилитации в нашей стране и за рубежом. ЦКБ – многопрофильная больница с поликлиникой и дневным стационаром, оказывает специализированную стационарную, в том числе высокотехнологичную, и амбулаторную медицинскую помощь, имеет в своем составе Центр реабилитации. Территориальная близость лечебных корпусов, дифференцированное использование их материально-технических и кадровых ресурсов позволяют создать систему непрерывной этапной медицинской реабилитации различного профиля, интенсифицировать прямые и кросс-связи реабилитационных услуг. ЦКБ позиционируется как медицинская организация, представляющая весь спектр медицинских услуг на всех этапах оказания медицинской помощи, включая систему трехэтапной реабилитации, отвечающую современным требованиям: от палат реанимации и интенсивной терапии – через профильные стационарные отделения – к рехаб-отделению /Центру.

Развитие медицинской науки ведет к снижению летальности при проведении интенсивной терапии и определяет важный целевой показатель – обеспечение максимально высокого качества жизни пациента после реанимации. Эффективная помощь по профилю «анестезиология и реанимация» определяется не только спасением пациента, но и качеством последующей жизни его и его родственников. Кроме плановой хирургии, реабилитационные мероприятия активно применяются и у больных, перенесших жизнеугрожающие состояния.

Реабилитация пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделениях реанимации и интенсивной терапии в ЦКБ, базируется на принципах доказательной медицины. Накопленный опыт и научные факты убедительно показывают, что раннее начало физической и когнитивной реабилитации защищает пациента от неизбежных осложнений интенсивной терапии, сохраняет неповрежденные функции и обеспечивает восстановление качества жизни до преморбидного уровня. Реабилитация в интенсивной терапии – активный процесс мультимодального воздействия всех членов мультидисциплинарной бригады, направленный на сохранение физиологического и социального статуса пациента после перенесенного критического состояния, а также предупреждение и лечение последствий воздействия интенсивной терапии (ПИТ-синдром), профилактику инфекци-

онных и тромботических осложнений, стимуляцию саногенетических реакций.

Первый этап медицинской реабилитации в отделениях реанимации и интенсивной терапии включает физическую, в том числе раннюю, мобилизацию, вертикализацию, кинезиотерапию, постуральную коррекцию (позиционирование), циклическую механотерапию, эрготерапию, эмоционально-когнитивную и метаболическую реабилитацию.

Организация полномасштабного первого этапа медицинской реабилитации, помимо уменьшения инфекционных и тромботических осложнений и минимизации проявлений ПИТ-синдрома, степени бытовой зависимости, уменьшения степени выраженности и частоты встречаемости когнитивных и эмоциональных нарушений, имеет большой экономический эффект. Он обусловлен сокращением времени пребывания пациента в отделениях реанимации и интенсивной терапии, общей продолжительности госпитализации в целом, что позволяет значительно минимизировать расходы и увеличивать оборот дорогой реанимационной койки.

Возникает вопрос, а каковы результаты реабилитационных мероприятий? И здесь хочется упомянуть всего одну работу, опубликованную в J.A.M.A. в 2018 г. Н.С. Prescott и D.C. Angus [6]. Речь идет о больных сепсисом. После выписки из стационара у 32% больных регистрировали тревожность, у 29% — депрессию, у 44% — посттравматическое стрессовое состояние. В исследовании, включавшем 30 000 выживших больных сепсисом, было показано, что в группе, где проводились реабилитационные мероприятия в течение 90 дней после выписки, риск летального исхода был ниже на протяжении 10 лет по сравнению с контрольной группой (HR 0/94; 95% CI 0.92-0.97,  $p < 0,001$ ). Впечатляющие результаты внедрения реабилитационных мероприятий.

Таким образом, реабилитационные мероприятия являются важным компонентом ПУВ. Командный подход и преимущество в лечении

больных позволяют не только повысить качество оказания плановой хирургической помощи, но и сократить длительность стационарного лечения. Кроме того, использование трехэтапной реабилитации больных, перенесших критические состояния, увеличивает длительность выживания пациентов и повышает качество жизни.

### Литература

1. Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р., Решетников Е.А., Березенко М.Н. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема. Часть 1. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2015; 9: 4-8. [Zatevachin I.I., Pasechnik I.N., Gubaidulin R.R., Reshetnikov E.A., Berezhenko M.N. Accelerated recovery from surgery: a multidisciplinary problem. Part 1. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2015; 9: 4-8. In Russian].
2. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: a review. *JAMA Surg.* 2017; 152(3): 292-298. doi:10.1001/jamasurg.2016.4952.
3. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. Региональная анестезия и лечение острой боли. 2008; 2: 49–62. [Ovchkin A. M. Surgical stress response, its pathophysiological significance and modulation methods. *Regional anesthesia and treatment of acute pain.* 2008; 2: 49–62. In Russian].
4. Пасечник И.Н., Хрыков Г.Н., Халиков А.Д., Сальников П.С., Митягин Г.И. Доктор.Ру. 2016; 12-2(129):54-59. [Pasechnik I.N., Khrykov G.N., Khalikov A.D., Salnikov P.S., Mityagin G.I. Modern approaches to accelerated recovery after surgery. *Doctor.ru.* 2016; 12-2(129):54-59. In Russian].
5. Gillis C, Carli F. Promoting perioperative metabolic and nutritional care. *Anesthesiology.* 2015; 123: 1455–1472. doi: 10.1097/ALN.0000000000000795.
6. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA.* 2018; 319: 62-75. doi: 10.1001/jama.2017.17687

Для корреспонденции /Corresponding author  
Пасечник Игорь Николаевич/ Pasechnik I.N.  
pasigor@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует



## Современные возможности экстренной и неотложной рентгенэндоваскулярной помощи при сосудистых посттравматических повреждениях

В.В. Бояринцев, Н.В. Закарян, А.А. Шелеско, А.С. Панков, А.Г. Давтян, Е.Б. Молохоев  
ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва

## Current opportunities of emergency and urgent interventional care in vascular posttraumatic damage

V.V. Boiarincev, N.V. Zakarian, A.A. Shelesko, A.S. Pankov, A.G. Davtian, E.B. Molohoev  
Clinical Hospital № 1 of Department of Presidential Affairs. Moscow, Russia

### Аннотация

Травма является одной из ведущих причин смертности. Существует необходимость в эффективном и действенном оказании медицинской помощи, которая может улучшить показатели выживаемости и максимально уменьшить количество осложнений у больных с данной патологией. С момента разработки и внедрения ангиографии и эндоваскулярных методов лечения интервенционная радиология играет важную роль в ведении пациентов с травмами. Использование транскатетерной эмболизации при лечении жизнеугрожающих посттравматических кровотечений значительно улучшило эффективность хирургического пособия у этих больных. В связи с расширением сферы применения рентгенохирургических вмешательств, включающих в себя эмболизацию у нестабильных пациентов с повреждениями органов, а также эндоваскулярную коррекцию повреждений крупных артерий, интервенционные хирурги должны быть максимально готовыми к оказанию эффективного и безопасного оперативного пособия.

**Ключевые слова:** травма, интервенционная радиология, транскатетерная эмболизация, стент-графт.

### Abstract

Trauma is one of the leading causes of mortality. There is a need for effective and efficient delivery of care that can improve survival and reduce morbidity as much as possible. Since the development of angiography and transcatheter techniques, interventional radiology has played an important role in the management of trauma patients. The ability to treat life-threatening hemorrhage with transcatheter embolization has spared countless patients the morbidity of surgery. As the applications of transcatheter therapy broaden to include embolization of unstable patients with solid organ injuries and endovascular repair of major arterial injuries, the interventional radiologist must be increasingly prepared to provide prompt, efficient, and high-quality service.

**Key words:** trauma, interventional radiology, transcatheter embolization, stent-graft.

*Ссылка для цитирования: Бояринцев В.В., Закарян Н.В., Шелеско А.А., Панков А.С., Давтян А.Г., Молохоев Е.Б. Современные возможности экстренной и неотложной рентгенэндоваскулярной помощи при сосудистых посттравматических повреждениях. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 105-115.*

Травма является третьей по частоте причиной смертности среди людей всех возрастов и остается главной причиной летальных исходов в возрастной группе от 1 до 44 лет, ежегодно вызывающая 193 000 смертей только в США. Первое описание использования транскатетерной эмболизации ветвей внутренней подвздошной артерии для остановки кровотечения, вызванного переломом костей таза, было опубликовано в 1972 г. [1]. С тех пор роль эндоваскулярной хирургии при лечении травм расширилась с диагностических вмешательств до вспомогательного, а у ряда пациентов — до основного метода лечения. Учитывая

прогресс в области эндоваскулярных технологий, данное направление играет все большую роль при коррекции посттравматических кровотечений. Не менее важно, что лечение пациентов с травмами требует эффективного использования ресурсов, а также сотрудничества и взаимодействия внутри междисциплинарной команды специалистов. Пациенты должны быть быстро и точно обследованы для определения причины их травм и выбора приоритетного лечения. Ангиография обеспечивает быструю визуализацию, точную диагностику, ранний анализ и потенциально сокращает время от диагностики до вмешательства.

### Ангиография

Показаниями к экстренной ангиографии у пациента с травмой являются клинические признаки кровопотери, а также находки на компьютерной томографии (КТ), свидетельствующие о продолжающемся кровотечении или повреждении сосудов. Пациентам с подозрением на травму сосудов проводится диагностическая ангиография. Ангиография может быть выполнена как процедура скрининга, так и для принятия решения о хирургическом или эндоваскулярном методе лечения. Исследование проводится следующим образом:

- Сначала выполняется неселективная обзорная ангиография, например, ангиография грудного или брюшного отделов аорты. Данное исследование может выявить кровотечение на большом поле визуализации и помогает в планировании дальнейшей тактики.
- Селективная ангиография проводится для визуализации дистальных сегментов, что позволяет более качественно оценить сосудистое русло в области травмы для максимально эффективного лечения.
- Ангиография должна быть выполнена как можно быстрее для немедленной диагностики кровотечения и последующих эндоваскулярных вмешательств в области сосудистого повреждения.

### Эндоваскулярные методы лечения

При острой травме используются следующие интервенционные методы лечения:

- **БАЛЛОННАЯ ОККЛЮЗИЯ.** При выраженном кровотечении раздувание баллонного катетера проксимальнее зоны артериального повреждения останавливает или уменьшает кровотечение, что позволяет стабилизировать состояние пациента до проведения основного этапа хирургического или эндоваскулярного лечения.
- **ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ.** Эмболизация — это преднамеренная окклюзия сосуда для остановки кровотока путем введения эмболизирующих агентов непосредственно в артерию через ангиографический катетер. Транскатетерная эмболизация может остановить артериальное кровотечение, улучшая таким образом нестабильную гемодинамику; после эмболизации необходимость в открытом хирургическом вмешательстве часто исчезает. Первичной целью эмболизации является остановка кровотечения в зоне травмы сосуда. Вторичная цель состоит в предотвращении нецелевой эмболизации, т.е. попадания эмболического материала в ткани, не связанные с зоной кровотечения, в результате предотвращаются дисфункция органа и связанные с этим последствия. Для проведения быстрой, эффективной и безопасной транскатетер-

ной эмболизации необходимы специальные навыки, а также знание анатомии артериального русла, видов коллатерального кровотока, свойств эмболизирующих агентов и возможных осложнений. Так, использование микрокатетеров помогает выполнить селективную катетеризацию практически всех сегментов различных артериальных бассейнов. Эмболизирующие агенты различаются по структуре и ожидаемому уровню артериальной окклюзии. Выбор эмболизата зависит от локализации и характера травмы, желая сохранить коллатеральный кровоток и предпочтений оператора. Микроэмболы и спирали являются одними из наиболее часто используемых агентов при эндоваскулярной коррекции травм. Транскатетерная эмболизация активного кровотечения или повреждения сосудов часто считается предпочтительной по сравнению с хирургическим лечением. Транскатетерная эмболизация является основой современной интервенционной терапии при травме.

- **СТЕНТЫ И СТЕНТ-ГРАФТЫ.** Данные устройства обеспечивают возможность спасения поврежденных артерий с сохранением внутрисосудового кровотока, что значительно расширяет возможности транскатетерного лечения. Стент-графты применяются для лечения повреждений крупных сосудов, успешно используются для лечения разрывов, перфораций и посттравматических аневризм артерий, что позволяет избежать сложных открытых сосудистых операций. Непокрытые стенты успешно используются при лечении различных диссекций сосудистой стенки без признаков экстравазального кровотечения.

### ПОВРЕЖДЕНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Селезенка и печень - наиболее часто травмируемые органы брюшной полости, причем обычно повреждения возникают в результате тупой или проникающей травмы. Реже поражаются почка, брыжейка, надпочечник, тонкая кишка или поджелудочная железа [2]. В прошлом открытое хирургическое вмешательство было единственным средством борьбы с кровотечениями в висцеральных органах. Тем не менее транскатетерная эмболизация быстро заняла значимую нишу при лечении этих травм, особенно при необходимости сохранить тот или иной орган (рис. 1).

Визуализация играет важнейшую роль в оценке посттравматических сосудистых повреждений. Компьютерная томография (КТ) является золотым стандартом среди исследований, с чувствительностью, приближающейся к 100%. Артериальная экстравазация определяется как наличие области сниженного высококонтрастного сигнала, не соответ-



А



В

**Рис. 1.** На ангиографии визуализируется экстравазация контраста в правой доле печени (А), которая была успешно корригирована транскатетерной эмболизацией с использованием спиралей. Спираль установлена суперселективно в кровотокающий сосуд с сохранением остальных ветвей (В).

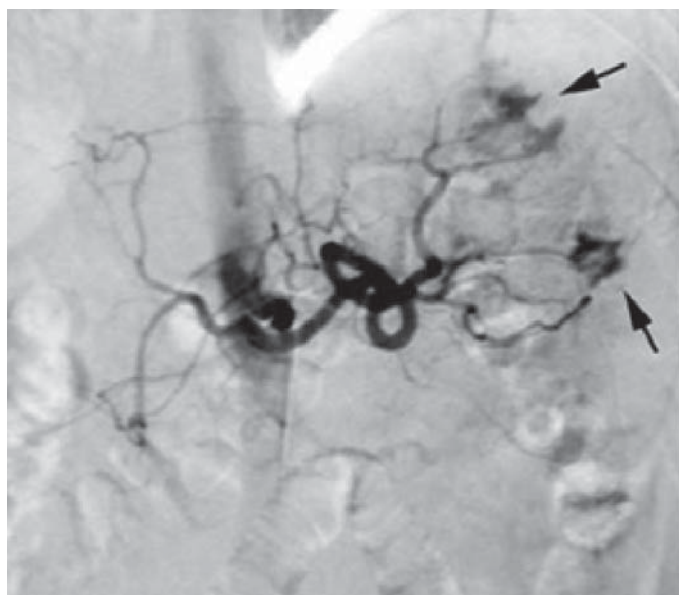
ствующего нормальной сосудистой структуре; экстравазация бывает ограниченной, как в случае образования псевдоаневризм, либо свободной (например, в брюшной полости). КТ-ангиография может также использоваться для оценки целостности крупных сосудов с качественной диагностикой различных артериальных повреждений, таких как окклюзии, расслоения, тромбозы, разрывы, перфорации и т.д.

### СЕЛЕЗЕНКА

Пациенты с признаками травмы селезенки и нестабильной гемодинамикой обычно подвергаются экстренной операции. В случае стабильной гемодинамики показано консервативное лечение с динамическим наблюдением либо транскатетерная эмболизация поврежденного сосудистого сегмента. Отношение к выполнению прямой ангиографии

у данных больных со временем изменилось. В ранних работах было рекомендовано выполнение обязательной ангиографии у всех пациентов с визуальными признаками повреждения селезенки, которые не подвергались немедленной открытой операции [3,4]. Тем не менее оказалось, что у многих больных при ангиографии отсутствовало повреждение артерий и выполнения эмболизации не требовалось. В настоящее время клинические симптомы и параметры КТ успешно используются для разделения пациентов на тех, кому требуется ангиография, и тех, кого можно наблюдать. Данная тактика позволяет избежать ангиографии у большинства (74%) больных [5]. В настоящее время КТ является исследованием выбора для постановки диагноза и оценки степени повреждения селезенки. Показанием для выполнения ангиографии служит наличие активной экстравазации или образования псевдоаневризмы по данным КТ [6,7]. Обнаружение контрастного пропитывания на КТ (т.н. «contrast blush») является признаком экстравазации и напрямую коррелирует с низкой эффективностью консервативного лечения [8,9]. Стабильные пациенты с повреждениями селезенки и отсутствием экстравазации нуждаются в выжидательной тактике. Большинство из них выздоравливают без осложнений, хотя у некоторых возможно развитие отсроченных кровотечений, требующих оперативного лечения.

Для остановки кровотечения в селезенке используется два основных вида транскатетерной эмболизации - проксимальный и дистальный. Проксимальная спиральная эмболизация выполняется дистальнее дорсальной панкреатической артерии и проксимальнее большой панкреатической артерии, что способствует хорошему гемостазу с сохранением коллатерального кровотока в селезенке. Размер спиралей должен быть чуть больше диаметра сосуда для предотвращения дистальной эмболизации или выхода витков спирали в чревный ствол. Дистальная эмболизация обычно выполняется с использованием гельфоама (желатиновой губки) или микроэмболов, мигрирующих по току крови. На рис. 2 продемонстрирован вариант суперселективной эмболизации поврежденной артерии с использованием микрокатетера, а также комбинации микроэмболов и микроспиралей. Для выполнения подобных вмешательств требуется много времени и значительный опыт хирурга. В некоторых случаях необходима комбинация проксимальной и дистальной эндоваскулярной эмболизации. Данные КТ демонстрируют более высокую частоту и больший размер инфарктов селезенки после дистальной эмболизации по сравнению с проксимальной [10–12]. Таким образом, проксимальная транскатетерная эмболизация рекомендуется для сохранения органа, а дистальная



А



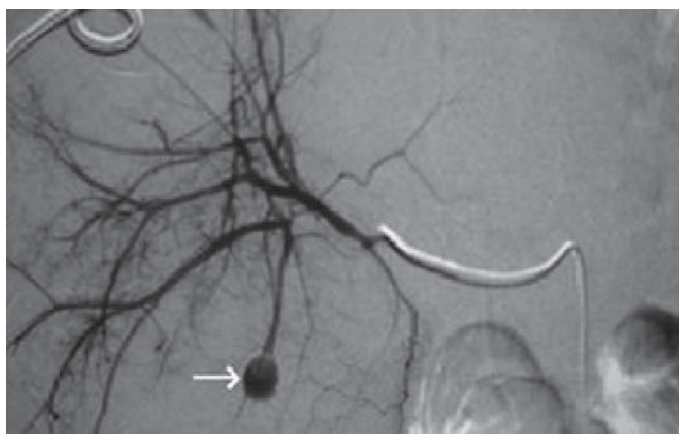
В

**Рис 2.** При ангиографии чревного ствола визуализируется 3 очага экстравазального кровотечения в селезенке (А), после суперселективной эмболизации микроспиралями признаки экстравазации отсутствуют (В).

эмболизация остается в качестве резерва, на случай рефрактерной гемодинамической нестабильности либо при экстрапаренхимальном кровотечении.

### ПЕЧЕНЬ

Травма печени может привести к повреждению печеночных артерий, ветвей воротной вены или печеночных вен. Считается, что смертность от хирургического вмешательства при тупой травме печени составляет 30-35% [13]. Таким образом, консервативное лечение является предпочтительным для стабильных пациентов. Проведение КТ необходимо для выявления пациентов, которым нужно выполнить прямую ангиографию. По оцен-



А



В

**Рис 3.** На ангиограмме визуализируется посттравматическая псевдоаневризма печеночной артерии (показана стрелкой) (А), после селективной эмболизации микроспиралями псевдоаневризма печеночной артерии изолирована от кровотока (В).

кам разных авторов, от 50 до 80% больных с тупой травмой печени можно вести консервативно, с дополнительным эндоваскулярным лечением при необходимости; у 98,5% этих пациентов можно избежать открытой операции [14,15]. Двойное кровоснабжение печени расширяет возможности транскатетерной эмболизации без риска ишемических осложнений, при условии наличия антеградного кровотока по воротной вене. В случаях необходимости сохранения неповрежденной ткани печени выполняют суперселективную эмболизацию (рис. 3). Неселективная эмболизация всей доли или сегмента печени может быть выполнена с использованием желатиновой губки или микроэмболов. Этот метод предпочтителен для лечения нескольких участков травмы одновременно, а также при необходимости быстрой остановки кровотечения, т.к. суперселективная катетеризация занимает больше времени.

### ПОЧКИ

В последних рекомендательных документах по лечению травмы мочеполовой системы наблюдает-

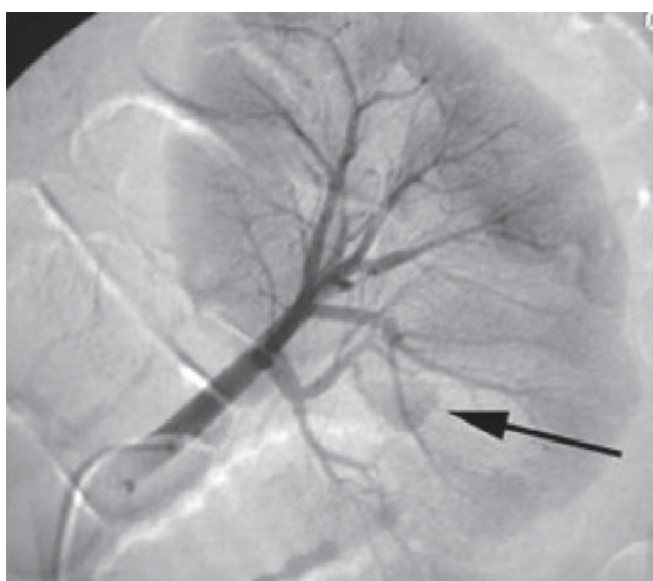
ся значительный прогресс относительно оценки и современного лечения травм почек [16]. Как и при травмах печени и селезенки, показания к ангиографии со временем изменялись на основании данных КТ. Как правило, пациенты с тяжелыми травмами почек и нестабильной гемодинамикой подвергаются открытым операциям, однако в настоящее время у этих больных все чаще выполняется ангиография с возможной транскатетерной эмболизацией, даже в условиях гипотонии [17]. Эмболизация должна проводиться как можно более избирательно, чтобы сохранить максимальный объем неповрежденной почечной паренхимы. У ряда пациентов функция почек при суперселективной эмболизации сохраняется лучше, чем при открытых операциях [18]. В ходе эндоваскулярных вме-

шательств используют как желатиновую губку для временной и более органосберегающей эмболизации, так и спирали для постоянной эмболизации. По мере накопления опыта роль интервенционного лечения травм сосудов почки увеличилась, включая использование стент-графтов для устранения повреждений крупных сосудов. Успех при транскатетерной эмболизации повреждений ветвей почечных артерий достигается у 84-100% пациентов (рис. 4)[18].

### АОРТА

Травма аорты является очень опасным состоянием, т.к. может привести к разрыву или повреждению аорты, и сопровождается высокой смертностью. Большинство пациентов умирают на догоспитальном этапе. Общая выживаемость у госпитализированных пациентов составляет 70%, при этом при задержке лечения летальность растет [19]. Травмой также могут быть вызваны менее грозные осложнения, такие как расслоение и диссекция аорты и ее ветвей. Лечение направлено на восстановление целостности сосуда и зависит от характера травмы и наличия риска острой ишемии органов вследствие нарушения их кровоснабжения. При травме в первую очередь необходимо исключить острое повреждение аорты. КТ с контрастированием доказала свою эффективность в диагностике повреждения аорты и ее ветвей [20,21]. КТ без контрастирования при данной патологии имеет отрицательную прогностическую ценность [22]. В прошлом всем пациентам с аномальной КТ грудной клетки выполняли прямую ангио/аортографию. Ангиография считалась золотым стандартом для диагностики острых травм аорты, однако в настоящее время КТ-ангиография демонстрирует чувствительность, специфичность и точность, сходную с прямой ангиографией, что сделало ее методом выбора в диагностике травм аорты [19,22]. Острое травматическое повреждение аорты чаще всего происходит вследствие автомобильных аварий, падений с высоты и травм в результате сдавливания [19]. Большинство травм связаны с частичным или полным повреждением стенки аорты. У пациентов, которых успевают госпитализировать, 90% повреждений приходится на перешеек аорты, 8% – на восходящую аорту выше аортального клапана и 2% – на нисходящую аорту на уровне диафрагмы [22].

Ангиография должна выполняться в двух различных проекциях для полной визуализации дуги аорты и ее ветвей - обычно это левая косая и переднезадняя проекции. Дополнительные проекции, такие как правая косая и боковая, используют при необходимости для уточнения диагноза. Пря-



**А**

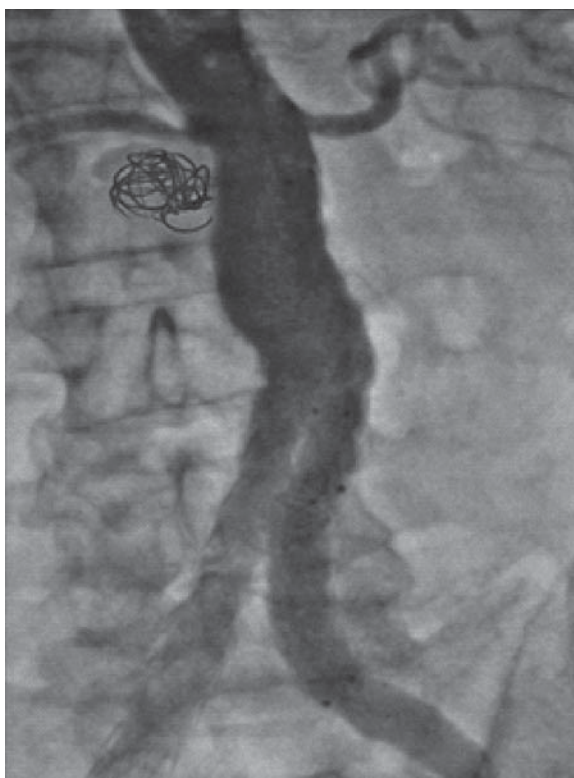


**В**

**Рис. 4.** На ангиограмме левой почечной артерии визуализируется псевдоаневризма нижней сегментарной ветви (А), после эмболизации несколькими спиралями псевдоаневризма полностью изолирована от кровотока (В).



А

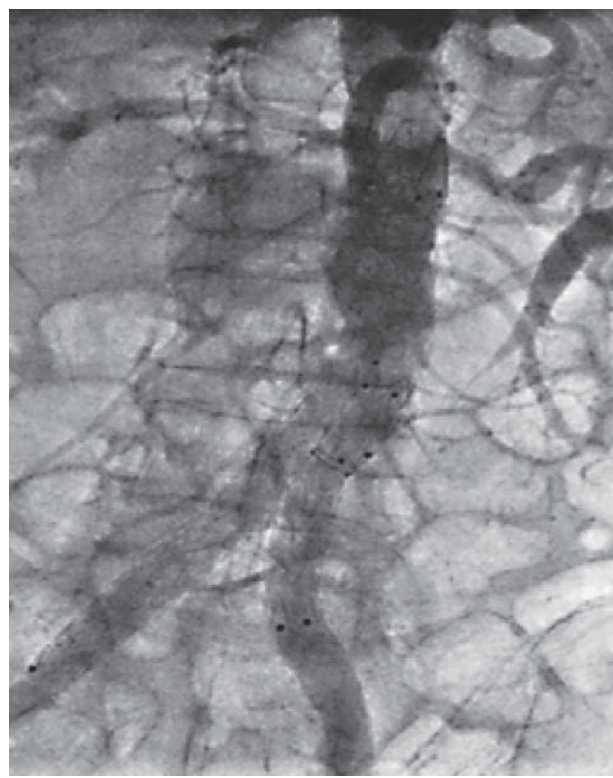


В

**Рис. 5.** Посттравматическая псевдоаневризма в брюшной аорте, состояние после эндопротезирования стент-графтом (А), после транскатетерной эмболизации спиральями изолирована от кровотока (В).



А



В

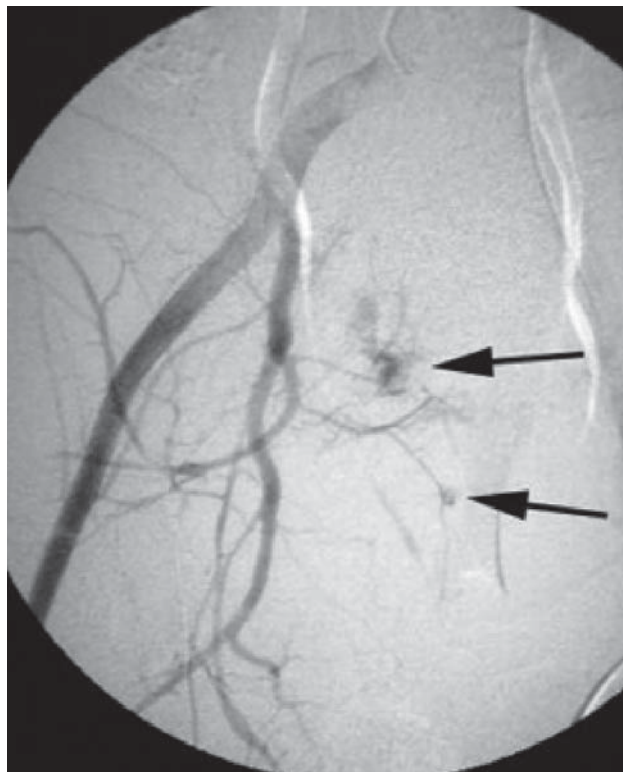
**Рис. 6.** Посттравматическая инфраренальная аневризма брюшной аорты (А), после имплантации стент-графта аневризма полностью изолирована от кровотока (В).

мая ангиография позволяет выявить различные дефекты целостности стенки аорты, диссекции интимы, а также истинные и ложные аневризмы аорты (рис. 5). Проксимальные участки крупных ветвей

аорты должны быть тщательно оценены на предмет сочетанных повреждений. Исторически лечение острых травм аорты традиционно было хирургическим. С развитием эндоваскулярных методов лечения сегодня методом выбора является эн-

допротезирование аорты стент-графтами при подходящей анатомии, позволяющей изолировать поврежденный сегмент аорты с сохранением ее магистральных ветвей (рис. 6). При экстренном эндоваскулярном лечении острой травмы аорты летальность, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 29%, что в два раза ниже летальности при открытой хирургии [23].

Большинство пациентов с переломами таза гемодинамически стабильны. Небольшой процент пациентов с тяжелыми переломами характеризуется гемодинамической нестабильностью. Переломы таза без гемодинамических осложнений сопровождаются летальностью 5,6-15%, при наличии геморрагического шока летальность возрастает до 36 - 54% [24]. Смерть от кровопотери часто развивается в первые 24 ч, и частота летальности напрямую зависит от задержки лечения [24,26]. Сочетанные повреждения органов наблюдаются в 11 - 20% случаев [24], что осложняет течение заболевания и увеличивает летальность. Тазовое кровотечение чаще всего возникает из-за переломов костей или повреждений вен таза, и только в 10 - 20% связано с травмой артерий [27]. Гемодинамически нестабильные пациенты с переломами таза требуют активного лечения со стороны реаниматологов. Лечение травматического кровоизлияния в области таза включает: фиксацию нестабильных переломов костей, транскатетерную эмболизацию сосудистых повреждений, а также давящую фиксацию таза для усиления эффекта тампонады. Открытая хирургическая ревизия не рекомендуется из-за потери эффекта тампонады локализованной гематомы с риском развития большого неконтролируемого венозного и/или артериального кровотечения [28]. Внешняя фиксация охватывает кости и уменьшает объем таза, усиливая тампонаду вследствие растущей гематомы. Этот маневр может остановить кровотечение из костей и вен, но часто не способен остановить артериальное кровотечение и задерживает выполнение транскатетерной эмболизации [30]. Продолжающееся артериальное кровотечение при ангиографии часто ассоциируется с отсутствием или слабой реакцией на реанимационные мероприятия, с осложнённым переломом таза, с большим объёмом гематомы, а также с активной экстравазацией контраста при выполнении КТ [29,31]. КТ-ангиография позволяет диагностировать локализацию артериальной экстравазации в области таза с чувствительностью 60-90%, специфичностью 85-98% и точностью 87-98% [24,31]. Подтверждение кровотечения в малом тазу по данным КТ является показанием для транскатетерной эмболизации. Внутренняя срамная и верхняя яго-



А



В

**Рис. 7. Ангиограмма правой подвздошной артерии, демонстрирующая острую экстравазацию из правой верхней и нижней латеральной крестцовых артерий (А), после эмболизации отмечается окклюзия задней группы ветвей правой внутренней подвздошной артерии и внутренней срамной артерии, экстравазация отсутствует (В).**

дичная артерии являются наиболее часто травмируемыми артериями таза [25,27]. Большинство артериальных тазовых кровотечений возникает в вет-

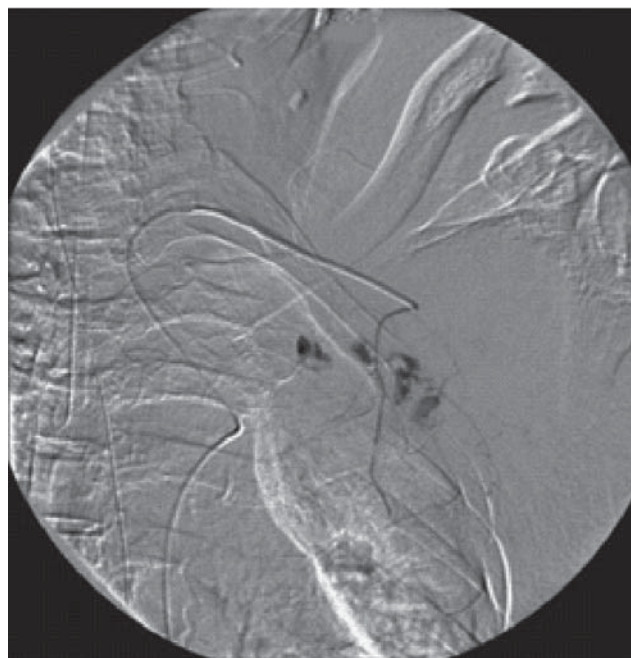
вах внутренней подвздошной артерии. Неселективная тазовая ангиография необходима для определения локализации места кровоизлияния. Селективная ангиография внутренней подвздошной артерии и ее ветвей выполняется в зоне локализации сосудистого повреждения для дальнейшего транскатетерного лечения. В настоящее время показаниями для транскатетерной эмболизации являются активная экстравазация, а также образование псевдоаневризм и/или артериовенозных фистул (рис. 7). Транскатетерная эмболизация, выполненная на ранней стадии, в течение первых 3 ч, достоверно снижает частоту летальности [27]. В целом, ангиография необходима менее чем 10% пациентов с травмой таза. Экстравазация выявляется примерно у половины этих пациентов после ангиографии, и она требует незамедлительной транскатетерной эмболизации.

Выбор эмболизирующего агента и техники вмешательства должен обеспечить гемостаз при сохранении крупных ветвей и адекватного коллатерального кровотока. Желатиновая губка и микроэмболы являются агентами выбора, т.к. они обеспечивают временную окклюзию. Спирали могут быть использованы для окклюзии единичных ветвей без риска значительной ишемии, а также для эмболизации полости псевдоаневризмы крупной артерии. Дистальная эмболизация желатиновой губкой при проксимальном положении катетера выполняется при нестабильном состоянии пациента и множественном артериальном повреждении вследствие трудоемкости выполнения селективной катетеризации. Проксимальная эмболизация спиралями в месте кровотечения, как правило, не является успешной из-за развитой коллатеральной сети в органах таза. Важно оценить состояние контралатеральной внутренней подвздошной артерии, чтобы исключить продолжающееся кровоизлияние из коллатералей или дополнительных источников кровотечения. Показатели успешности транскатетерной эмболизации при травмах таза варьируют от 85 до 100% при уровне смертности 17,6 - 47%, даже в случаях успешной эмболизации [24]. Частота летальности снижается при ранней эмболизации [25]. Более высокая смертность наблюдается у пожилых пациентов и пациентов с нестабильной гемодинамикой и сопутствующими травмами [25,29].

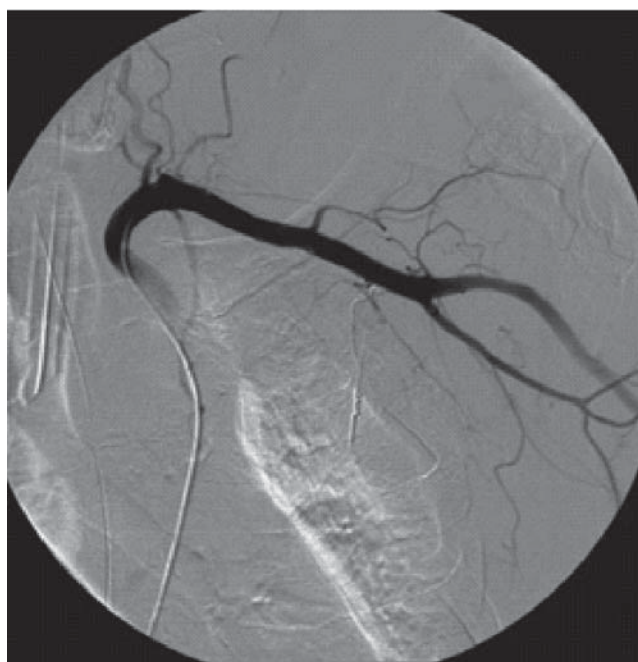
### ВЕРХНИЕ И НИЖНИЕ КОНЕЧНОСТИ

Травмы конечностей встречаются достаточно часто. Возможно развитие проникающих травм вследствие огнестрельных и колотых ран, также повреждение артерий может возникнуть при тупой травме, например, при раздавливании или раз-

рушении тканей, при вывихах суставов и при повреждении сосудов обломками костей или внешними объектами. В настоящее время большинство пациентов с признаками тяжелого повреждения сосудов или с наличием компартмент-синдрома подвергаются немедленной операции. Задержки при лечении серьезных артериальных повреждений приводят к необходимости ампутации конечностей. Раннее выявление травмы артерий с последующей коррекцией увеличивает частоту спасения конечностей [32,33]. Катетерная ангиография показана в случаях известной или предполагаемой



А



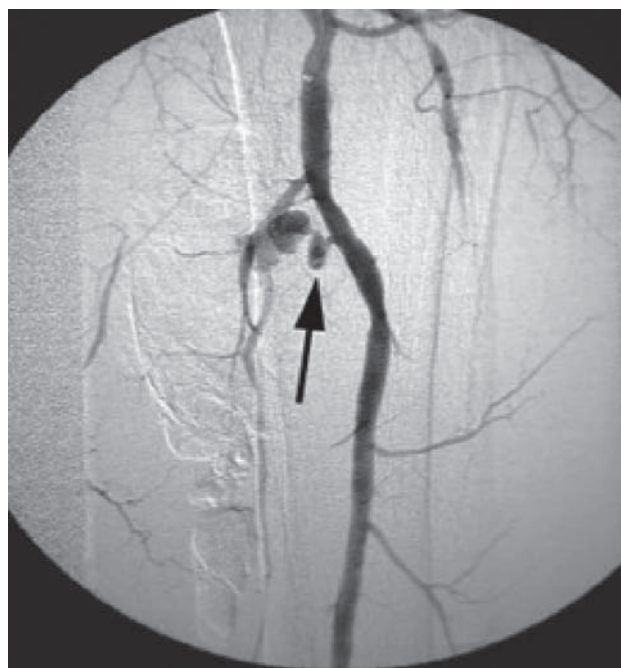
В

Рис 8. Активная экстравазация из левой плечевой артерии (А), скорригированная с помощью эндоваскулярной эмболизации спиралями (В).



травмы периферических сосудов, при неизвестной локализации поражения, при множественных травмах, а также когда диагноз требует подтверждения или когда эндоваскулярное вмешательство может являться терапией выбора. Ангиографию следует начинать с неселективного введения контраста в дугу аорты для оценки состояния артерий верхних конечностей либо с контрастирования брюшной аорты или ипсилатеральной общей подвздошной артерии при травме сосудов нижних конечностей. Полная оценка ангиографической картины часто требует селективной и суперселективной катетеризации артерий пораженной конечности. Визуализация в области предполагаемой травмы сосуда должна выполняться не менее чем в двух проекциях, так как малозаметные диссекции интимы могут быть видны только в одной проекции. К большим ангиографическим находкам при травмах относят активную экстравазацию (проникновение контрастного вещества за пределы сосуда), наличие больших псевдоаневризм, а также окклюзию или трансекцию (разрыв) артерии (рис. 8). Малые ангиографические находки – это сужение или смещение сосудов гематомой, спазм, окклюзия небольших незначимых артериальных ветвей, а также наличие небольших псевдоаневризм или артериовенозных фистул.

Эндоваскулярное лечение включает в себя баллонную окклюзию, эмболизацию и имплантацию стент-графтов. Повреждение аорты или крупных проксимальных сосудов конечностей, таких как подключичная артерия или поверхностная бедренная артерия, являются опасными для жизни; при их травмировании часто помогает баллонная окклюзия. Для эмболизации повреждений более мелких сосудов обычно используют различные спирали (рис. 9). Оценка коллатерального кровообращения в дистальной части конечности необходима для выбора безопасного эмболизационного агента и предотвращения рефлюкса частиц, способных вызвать нецелевую эмболизацию. Хотя разрывы, диссекции и окклюзии артерий ранее восстанавливались с помощью открытых сосудистых операций, в настоящее время постепенно возрастает интерес к эндоваскулярному лечению данных проблем с помощью стент-графтов [33]. В литературе есть публикации об использовании стент-графтов при эндоваскулярном лечении аорты [23], сонных артерий [34], подключичных артерий [35], а также плечевых и подвздошных артерий [32,34]. В большинстве этих сообщений показано, что применение стент-графтов оптимально в случае высокого риска выполнения открытых операций либо при необходимости немедленной остановки кровотечения [35]. Следует отметить, что пока неясны от-



А



В

**Рис 9. На ангиограмме артерий левой нижней конечности показана экстравазация в области проксимальной части левой малоберцовой артерии (А), после эмболизации этой артерии с помощью отделяемых микроспиралей экстравазация отсутствует (В).**

даленные результаты и безопасность данного метода лечения. При выборе стент-графта в качестве метода вмешательства должны учитываться локализация травмы и возможность внешней компрессии, которая может привести к сжатию или деформации данного устройства. В современных условиях КТ-ангиография становится все более значимой для оценки повреждения артерий конечностей и часто заменяет при этом катетерную ангиографию [33]. При обнаружении травм артерий конечностей

КТ-ангиография обладает чувствительностью 90–95,1% и специфичностью 98,7–100% [35]. Катетерная ангиография может быть проведена для уточнения дополнительной информации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы ведущие травматологи во всем мире проявляют большой интерес к использованию эндоваскулярных вмешательств для лечения травм и контроля за опасными кровотечениями. В арсенале интервенционной радиологии существует много способов оценки и лечения травматических повреждений. В современной литературе многие авторы предполагают, что роль эндоваскулярной хирургии в будущем увеличится с целью сохранения органов и предотвращения открытых операций, а также вследствие улучшения интервенционного инструментария. Точное понимание преимуществ и рисков различных видов эндоваскулярных операций необходимо для оптимального лечения пациентов. Эффективная интеграция с хирургами и реаниматологами требует наличия адекватного персонала, проведения грамотной междисциплинарной оценки и прямого общения для быстрого принятия решений. Специальные гибридные операционные, оснащенные хирургическим, эндоваскулярным и реанимационным оборудованием для лечения пациентов с травмами, будут очень востребованы в будущем для оказания экстренной междисциплинарной помощи. Представителям травматологических и хирургических сообществ необходимо следить за тем, чтобы в экстренную травматологическую бригаду обязательно включался эндоваскулярный хирург. Эмболизация является безопасным и эффективным методом быстрого достижения гемостаза. Эндоваскулярные хирурги также поддерживают дальнейшее развитие своего направления при лечении травм, которое позволяет не только эффективно лечить экстренные повреждения сосудов, но и выявлять больных, консервативное лечение которых в конечном итоге может оказаться неудачным. Терапевтический альянс между травматологами и интервенционными радиологами будет способствовать дальнейшему улучшению оказания медицинской помощи при травмах.

### Литература

1. McGahan JP, Wang L, Richards JR. Focused abdominal US for trauma. *Radiographics* 2001; 21:S191–S199.
2. Yao DC, Jeffrey RB, Mirvis SE, Weekes A, Federle MP, Kim C et al. Using contrast-enhanced helical CT to visualize arterial extravasation after blunt abdominal trauma: incidence and organ distribution. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:17–20.
3. Haan J, Scott J, Boyd-Kranis RL, Ho S, Kramer M, Scalea TM. Admission angiography for blunt splenic injury: advantages and pitfalls. *J Trauma* 2001; 51:1161–1165.

4. Sclafani SJ, Shaftan GW, Scalea TM, Patterson LA, Kohl L, Kantor A et al. Nonoperative salvage of computed tomography—diagnosed splenic injuries: utilization of angiography for triage and embolization for hemostasis. *J Trauma* 1995; 39:818–827.
5. Dent D, Alsbrook G, Erickson BA, Myers J, Wholey M, Stewart R et al. Blunt splenic injuries: high nonoperative management rate can be achieved with selective embolization. *J Trauma* 2004; 56:1063–1067.
6. Omert LA, Salyer D, Dunham M, Porter J, Silva A, Protetch J. Implications of the «contrast blush» finding on computed tomographic scan of the spleen in trauma. *J Trauma* 2001; 51: 272–278.
7. Cox CS, Geiger JD, Liu DC, Garver K. Pediatric blunt abdominal trauma: role of computed tomography vascular blush. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1196–1200.
8. Schurr MJ, Fabian TC, Gavant M, Croce MA, Kudsk KA, Minard G et al. Management of blunt splenic trauma: computed tomographic contrast blush predicts failure of nonoperative management. *J Trauma* 1995; 39:507–513.
9. Bessoud B, Denys A, Calmes JM, Madoff D, Qanadli S, Schnyder P et al. Non-operative management of traumatic splenic injuries: is there a role for proximal splenic artery embolization? *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:779–785.
10. Haan JM, Bochicchio GV, Kramer N, Scalea TM. Non-operative management of blunt splenic injury: a 5-year experience. *J Trauma* 2005; 58:492–498.
11. Killeen KL, Shanmuganathan K, Boyd-Kranis R, Scalea TM, Mirvis SE. CT findings after embolization for blunt splenic trauma. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:209–214.
12. Wahl WL, Ahrns KS, Chen S, Hemmila MR, Rowe SA, Arabi S. Blunt splenic injury: operation versus angiographic embolization. *Surgery* 2004; 136:891–899.
13. Schwartz RA, Teitelbaum GP, Katz MD, Pentecost MJ. Effectiveness of transcatheter embolization in the control of hepatic vascular injuries. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4:359–365.
14. Poletti PA, Mirvis SE, Shanmuganathan K, Killeen KL, Coldwell D. CT criteria for management of blunt liver trauma: correlation with angiographic and surgical findings. *Radiology* 2000; 216:418–427.
15. Pachter HL, Knudson MM, Esrig B, Ross S, Hoyt D, Cogbill T et al. Status of nonoperative management of blunt hepatic injuries in 1995: a multicenter experience with 404 patients. *J Trauma* 1996; 40: 31–38.
16. Santucci RA, Wessells H, Bartsch G, Descotes J, Heyns CF, McAninch JW et al. Consensus on genitourinary trauma. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. *BJU Int* 2004; 93:937–954.
17. Hagiwara A, Sakaki S, Goto H, Takenega K, Fukushima H, Matuda H et al. The role of interventional radiology in the management of blunt renal injury: a practical protocol. *J Trauma* 2001; 51:526–531.
18. Richman SD, Green WM, Kroll R, Casarella WJ. Superselective transcatheter embolization of traumatic renal hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol* 1977; 128:843–844.
19. Wintermark M, Wicky S, Schnyder P. Imaging of acute traumatic injuries of the thoracic aorta. *Eur Radiol* 2002; 12: 431–442.
20. Richardson P, Mirvis SE, Scorpio R, Dunham CM. Value of CT in determining the need for angiography when findings of mediastinal hemorrhage on chest radiographs are equivocal. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156:273–279.
21. Cohen AM, Crass JR. Traumatic lacerations of the aorta and great vessels with a normal mediastinum at radiography. *J Vasc Interv Radiol* 1992; 3:541–544.
22. Alkadhi H, Wildermuth S, Desbiolles L, Schertler T, Crook D, Marincek B et al. Vascular emergencies of the thorax after blunt and iatrogenic trauma: multi-detector row CT and three-dimensional imaging. *Radiographics* 2004; 24:1239–1255.
23. Homma H, Yukioka T, Ishimaru S, Fujikawa T, Sasaki H, Igarashi I et al. Two-year follow-up after multiple injuries treated

with endovascular stent-grafting of aorta and transcatheter arterial embolization of spleen: minimal invasive surgery for an elderly patient. *J Trauma* 2002;52: 382–386.

24. Yoon W, Kim JK, Jeong YY, Seo JJ, Park JG, Kang HK. Pelvic arterial hemorrhage in patients with pelvic fractures: detection with contrast-enhanced CT. *Radiographics* 2004; 24:1591–1606.

25. Agolini SF, Shah K, Jaffe J, Newcomb J, Rhodes M, Reed JF. Arterial embolization is a rapid and effective technique for controlling pelvic fracture hemorrhage. *J Trauma* 1997; 43:395–399.

26. Eastridge BJ, Starr A, Minei JP, O'Keefe GE. The importance of fracture pattern in guiding therapeutic decision-making in patients with hemorrhage shock and pelvic ring disruptions. *J Trauma* 2002; 53:446–451.

27. Hak DJ. The role of pelvic angiography in evaluation and management of pelvic trauma. *Orthop Clin North Am* 2004; 35:439–443.

28. Ghanayem AJ, Wilber JH, Lieberman JM, Motta AO. The effect of laparotomy and external fixator stabilization on pelvic volume in an unstable pelvic injury. *J Trauma* 1995; 38: 396–400.

29. Hagiwara A, Minakawa K, Fukushima H, Murata A, Masuda H, Shimazaki S. Predictors of death in patients with life-threatening pelvic hemorrhage after successful transcatheter arterial embolization. *J Trauma* 2003; 55: 696–703.

30. Grimm MR, Vrahas MS, Thomas KA. Pressure-volume characteristics of the intact and disrupted pelvic retroperitoneum. *J Trauma* 1998; 44:454–459.

31. Miller PR, Moore PS, Mansell E, Meredith JW, Chang MC. External fixation or arteriogram in bleeding pelvic fracture: initial

therapy guided by markers of arterial hemorrhage. *J Trauma* 2003; 54:437–443.

32. Lyden SP, Srivastava SD, Waldman DL, Green RM. Common iliac artery dissection after blunt trauma: case report of endovascular repair and literature review. *J Trauma* 2001;50: 339–342.

33. Rieger M, Mallouhi A, Tauscher T, Lutz M, Jaschke WR. Traumatic arterial injuries of the extremities: initial evaluation with MDCT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:656–664.

34. Miller-Thomas MM, West OC, Cohen AM. Diagnosing traumatic arterial injury in the extremities with CT angiography: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2005;25: S133–S142.

35. Conrad MF, Patton JH, Parikshak M, Kralovich KA. Evaluation of vascular injury in penetrating extremity trauma: angiographers stay home. *Am Surg* 2002; 68:269–274.

Для корреспонденции /Corresponding author

Закарян Нарек Варданович / Zakarian Narek  
narekz@yahoo.com

Конфликт интересов отсутствует

## Новые оральные антикоагулянты: эффективность и безопасность, где баланс?

И.Н. Пасечник<sup>1,2</sup>, Н.В. Ломакин<sup>1,2</sup>, А.А. Реутов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

## New oral anticoagulants: efficacy and safety, where is the balance?

I.N. Pasechnik<sup>1,2</sup>, N.V. Lomakin<sup>1,2</sup>, A.A. Reutov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

### Аннотация

В статье обсуждаются вопросы проведения антикоагулянтной терапии в клинической практике. Основной акцент делается на использование новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза. Рассматриваются вопросы эффективности и безопасности применения НОАК, зарегистрированных в РФ: дабигатрана, ривароксана, апиксабана. Приводится клиническое наблюдение осложнения (интракраниальное кровоотечение), возникшего у пациентки 71 года, получавшей ривароксабан.

Обсуждается тактика ведения больных при возникновении геморрагических осложнений на фоне приема НОАК. Приводятся сведения о препарате идаруцизумаб - специфическом антагонисте дабигатрана, который представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела (Fab), связывающийся с дабигатраном с высокой аффинностью.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, НОАК, дабигатран, идаруцизумаб.

### Abstract

The article discusses the issues of anticoagulant therapy in clinical practice. The main emphasis is on the use of new oral anticoagulants (NOAK) in patients with atrial fibrillation of non-valvular genesis. Considers issues of efficiency and safety of the use of the NOAK, registered in the Russian Federation: dabigatran, rivaroxaban, apixaban. Describes in detail the clinical observation of complications (intracranial bleeding) occurred in a female patient of 71 years who received rivaroxaban.

The tactics of management of patients with hemorrhagic complications on the background of taking NOAK is discussed. Provides information about drug idarucizumab - specific antagonist dabigatran, which is a fragment of a human monoclonal antibody (Fab) that communicates with dabigatran with high affinity.

**Key words:** atrial fibrillation, NOAK, dabigatran, idarucizumab.

*Ссылка для цитирования: Пасечник И.Н., Ломакин Н.В., Реутов А.А. Новые оральные антикоагулянты: эффективность и безопасность, где баланс? Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 116-121.*

Востребованность лекарственных препаратов с антикоагулянтным действием в последние десятилетия неуклонно увеличивается. Это связано с целым рядом факторов: возрастанием числа случаев тромбоэмболических осложнений как у терапевтических, так и у хирургических больных, расширением показаний к назначению антикоагулянтов (АК), увеличением продолжительности жизни, появлением новых препаратов и др. До недавнего времени клиницистам приходилось сталкиваться в основном с непрямыми АК, назначаемыми преимущественно перорально, — антагонистами витамина К и парентеральными АК — нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами и фондапаринуксом натрия. Однако в настоящий момент арсенал клиницистов значи-

тельно расширился: появились новые АК, назначаемые перорально (НОАК): прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (ДТ); прямые ингибиторы активированного фактора X ривароксабан (РН), апиксабан (АН), препараты, зарегистрированные в РФ, и эдоксабан (не зарегистрирован в РФ) [1]. НОАК появились на фармацевтическом рынке в начале 2000-х годов. В России зарегистрированы следующие показания для назначения этих лекарственных средств: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), профилактика венозной тромбоэмболии после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и профилакти-

ка их рецидивов. Для РН в РФ дополнительно регламентирована профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических ферментов.

НОАК наиболее востребованы у больных с неклапанной ФП для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий. Появление этой группы препаратов повысило приверженность больных к приему АК. По данным исследования «Профиль» доля пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, находящихся на терапии оральными антикоагулянтами, возросла с 32,3% в 2012 г. до 63,8% в 2014 г. При этом прирост достигнут за счет НОАК, так как процент больных, получающих варфарин, не изменился [2]. «Лояльность» пациентов к НОАК связана с рядом присущих им преимуществ: быстрое развитие антикоагуляционного эффекта с минимальной вариабельностью при приеме внутрь, «широкое терапевтическое окно», отсутствие потребности в регулярном мониторинге, низкий риск взаимодействия с другими препаратами и пищей и др. В многочисленных исследованиях показана не меньшая эффективность и большая безопасность НОАК в сравнении с варфарином [3–5].

Прямых исследований по оценке эффективности и безопасности между препаратами в группе НОАК не проводилось. В сравнительном ретроспективном исследовании D.J. Graham и соавт., проведенном в системе страховой программы Medicare (США) у больных старше 65 лет, получавших НОАК по поводу неклапанной ФП [6], были проанализированы результаты применения ДТ по 150 мг 2 раза в день у 55 240 пациентов и РН по 20 мг 1 раз в день у 66 651 больного. За время наблюдения (15 524 человеко-лет для ДТ и 20 199 человеко-лет для РН) зарегистрировали 2537 «первичных событий», в том числе 306 тромбоэмболических инсультов, 176 внутричерепных кровоизлияний, 1209 экстракраниальных больших кровотечений, из которых 108 были связаны с желудочно-кишечным трактом, а также 846 летальных исходов. У пациентов, получавших ДТ и РН, имелось эквивалентное уменьшение риска тромбоэмболических инсультов. Однако применение РН было связано с повышением риска возникновения внутричерепных кровоизлияний (HR 1,65; 95%CI 1,20-2,26;  $p = 0,002$ ), экстракраниальных больших кровотечений (HR 1,48; 95%CI 1,32-1,67;  $p < 0,001$ ), больших желудочно-кишечных кровотечений (HR 1,40; 95%CI 1,23-1,59;  $p < 0,001$ ) без влияния на летальность в общей популяции. Кроме того, веро-

ятность смертельного исхода на фоне приема РН была выше у больных старше 75 лет с наличием 2 и более баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>. Авторы сообщили, что “по результатам данного исследования повышенный риск внутричерепных кровотечений на фоне терапии РН превысил по важности его эффект в виде снижения риска тромбоэмболических инсультов”.

В 2017 г. Y. Bai и соавт. опубликовали мета-анализ 6 работ, в котором были суммарно оценены результаты лечения 232 475 пациентов [7]. Результаты исследования продемонстрировали сходную эффективность двух препаратов при наличии несомненного преимущества ДТ перед РН по общей смертности, частоте возникновения больших кровотечений, желудочно-кишечных кровотечений, всех кровотечений без влияния на вероятность возникновения внутричерепных кровоизлияний и острого инфаркта миокарда.

В обсервационном исследовании, проведенном в Дании, сравнивали эффективность и безопасность НОАК с варфарином у больных с ФП [8]. В исследование включили 61 678 больных с неклапанной ФП, которые ранее не получали АК и не имели в анамнезе тромбоэмболических осложнений: 57% получали варфарин, 21% - ДТ (150 мг 2 раза в день), 12% - РН (20 мг) и 10% - АН (5 мг 2 раза в день). Основными конечными точками эффективности являлись развитие ишемического инсульта и комбинированная точка (ишемический инсульт, системная эмболия, летальный исход). В качестве точек безопасности были выбраны: любые кровотечения, внутримозговые кровотечения и значимые кровотечения. По результатам анализа при учете только риска ишемического инсульта эффективность НОАК не отличалась от варфарина. Годовая летальность была достоверно ниже у больных, получавших АН (5,2%) и ДТ (2,7%), по сравнению с аналогичным показателем у больных, получавших варфарин (8,5%), но не РН (7,7%). Анализ профиля безопасности продемонстрировал, что годовой риск развития любых кровотечений был значительно ниже при использовании АН (3,3%) и ДТ (2,4%) в сравнении с варфарином (5,0%). При этом варфарин и РН были сравнимы по частоте кровотечений (5,3%). В выводах авторы исследования отмечают, что эффективность всех НОАК сравнима с варфарином, однако риск кровотечений и смертельных исходов значительно ниже при приеме ДТ и АН.

Анализируя публикации, посвященные применению НОАК у больных ФП, можно сделать вывод о не меньшей, а зачастую большей эффективности ДТ, РН и АН по сравнению с варфарином. В связи с этим на первый план выходят вопросы безопасно-

сти. В силу специфики заболевания НОАК назначают больным с ФП врачи терапевты или кардиологи, а лечение осложнений в виде кровотечений или тромбоэмболий осуществляют анестезиологи-реаниматологи и хирурги [9]. Длительный опыт применения варфарина позволил определить тактику ведения больных при возникновении геморрагических осложнений, в том числе и редких [10, 11].

При использовании НОАК возникает целый ряд вопросов, связанных с лабораторным контролем, изменением схем антикоагулянтной терапии, передозировкой, периоперационным ведением больных. Безусловно, анестезиологи-реаниматологи ориентируются прежде всего на рекомендации медицинских сообществ, разработанные на основе доказательной медицины.

Одним из сложных вопросов является лабораторная оценка НОАК. У пациентов, принимающих НОАК согласно инструкции, не требуется проведения рутинного лабораторного контроля. При назначении ДТ установлена прямая корреляция между его концентрацией в плазме и выраженностью антикоагуляционного эффекта. Действие ДТ основано на прямом ингибировании тромбина, поэтому возможен контроль по величине тромбинового времени или разведенного тромбинового времени [12]. Также для точной количественной оценки действия ДТ используют экариновое время свертывания, однако доступность этой методики невелика [13]. При приеме РН и АН отмечено индивидуальное увеличение хронометрических коагулологических тестов, таких как время свертывания, протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Однако из-за вариабельности реактивов воспроизводимость тестов в различных лабораториях низка, и они не рекомендованы для оценки терапевтического эффекта препаратов [14]. Антикоагуляционное действие РН и АН при необходимости можно оценить с помощью определения анти-Ха активности, которая имеет прямую линейную взаимосвязь с концентрацией препарата в плазме [15]. Лабораторное определение анти-Ха активности (методом хромогенного анализа ингибирования фактора Ха) может потребоваться у пациентов с предполагаемыми инвазивными процедурами, в том числе хирургическими операциями, и при подозрении на передозировку. В реальной клинической практике лабораторная оценка действия НОАК проводится редко.

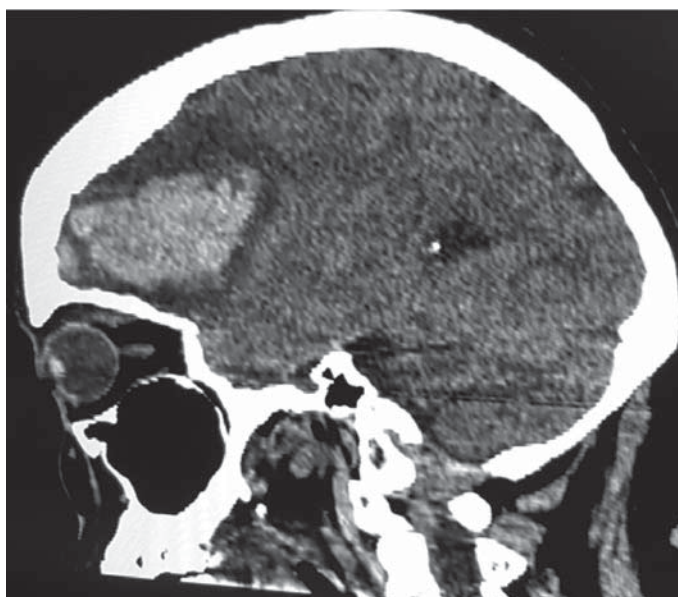
Вместе с тем увеличение количества пациентов, принимающих НОАК, приводит к возрастанию числа геморрагических осложнений, с которыми приходится сталкиваться клиницистам. В качестве примера приведем интересное клиническое наблюдение.

*Пациентка* N., 71 года (правша), более 1 года получающая ривароксабан 15 мг/сут в связи с пароксизмальной формой ФП, была госпитализирована в стационар с пароксизмом трепетания предсердий. Сопутствующие состояния: артериальная гипертония, дислипидемия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, фаза ремиссии. Около года, с момента манифестации ФП, пациентка получала ривароксабан 15 мг, бисопролол 5 мг, аллапинин 75 мг в сутки, розувастатин 10 мг, лозартан 50 мг, омепразол 20 мг.

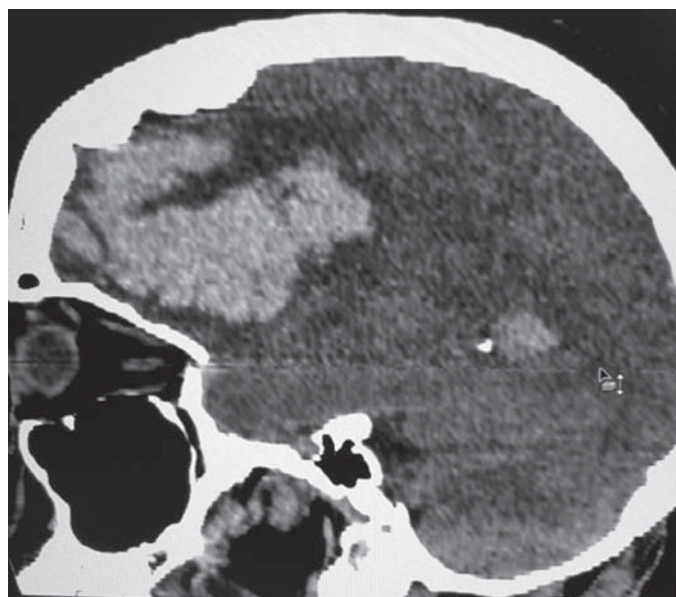
Оценка риска тромбоэмболических осложнений (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC) – 3 балла, оценка риска кровотечений (HAS-BLED) – 2 балла. При поступлении показатели коагулограммы: АЧТВ 38,8 с, протромбиновое время 17,1 с, международное нормализованное отношение (МНО) 1,38, фибриноген 4,7 г/л. Через 2 ч отмечено восстановление синусового ритма, зарегистрированное на электрокардиограмме. Спустя 5 сут вновь развился пароксизм трепетания предсердий 2:1, с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 150, при этом артериальное давление не снижалось, к терапии был добавлен амиодарон 300 мг парентерально, ЧЖС уменьшилась до 100, гемодинамика сохранялась стабильной, но появились очаговая неврологическая симптоматика в виде моторной афазии и правостороннего гемипареза, повышенная кровоточивость из мест внутримышечных инъекций, склонность к петехиальным кровоподтекам на фоне относительно удовлетворительных показателей коагулограммы: АЧТВ 19 с, протромбиновое время 10,9 с, МНО 0,88, фибриноген 2,7 г/л, антитромбин III 89%. Ривароксабан (РН) был отменен. На мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга (рис. 1) картина внутримозгового кровоизлияния в левой лобной доле (объемом 60 мл) с развитием компрессионно-дислокационного синдрома, срединные структуры смещены на 7 мм.

Клинический диагноз: «геморрагический инсульт в левой лобной доле от 21.09.18 с формированием вторичной внутримозговой гематомы, моторная афазия, правосторонний гемипарез, отечно-дислокационный синдром». Проводилась консервативная терапия, в том числе гемостатическая (транекамовая кислота 15 мг/кг каждые 6 ч, этамзилат 500 мг 4 раза в сутки, трансфузия одноклассной свежезамороженной плазмы 15 мл/г), дополнительно рег ос назначен активированный уголь, однако состояние быстро ухудшалось: уровень сознания снизился с легкого оглушения (шкала комы Глазго 14 баллов) до комы II (шкала комы Глазго 5 баллов).

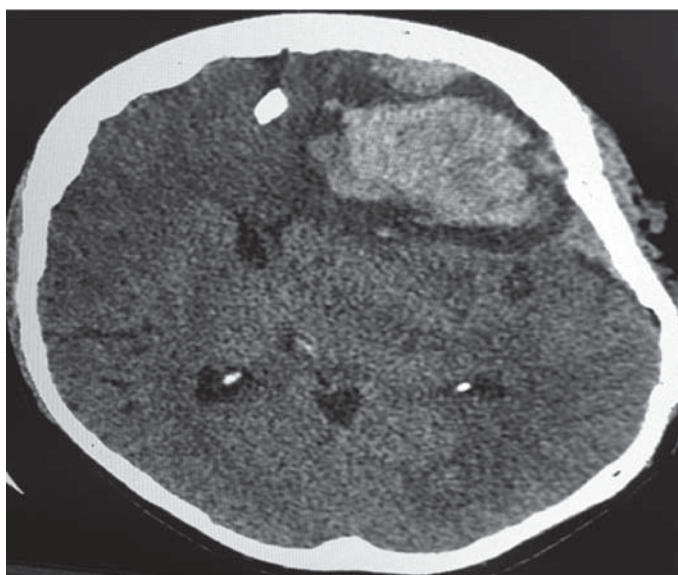
Пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), в дальнейшем развилась нозокомиальная вентилятор-ассоциированная



а



а

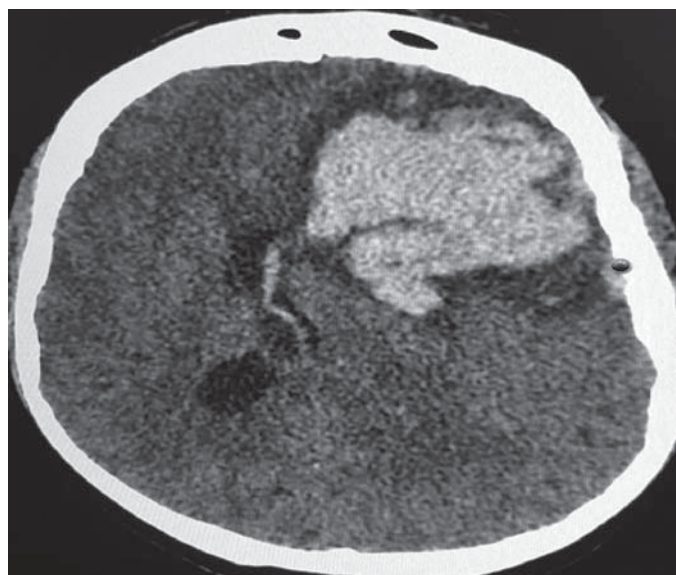


б

Рис. 1. МСКТ больной первые часы инсульта.

пневмония. Интенсивная терапия проводилась согласно клиническим рекомендациям.

Ввиду высокого риска периоперационного кровотечения из-за регулярного приема РН (последний прием 14 ч назад) оперативное вмешательство не проводилось. Вопрос о хирургических вмешательствах при описываемой патологии активно обсуждается в литературе. В настоящий момент ни одно исследование не показало убедительных преимуществ хирургического лечения над консервативным, независимо от используемых методов вмешательства. Отдаленные функциональные исходы среди выживших больных были практически одинаковыми в группах оперированных и леченных консервативно. Таким образом, в настоящее время не существует стандартов лечения больных с геморрагическим инсультом, принципы ведения пациентов



б

Рис. 2. МСКТ 1-е сутки инсульта.

носят рекомендательный характер и во многом еще определяются традициями лечебных учреждений. Это мотивирует необходимость разработки алгоритма обследования и лечения больных с геморрагическим инсультом [16].

В течение последующих суток (рис. 2) проводилась гемостатическая терапия (транексамовая кислота 15 мг/кг каждые 6 ч, этамзилат 500 мг 4 раза в сутки, трансфузия одногруппной свежеразмороженной плазмы 15 мл/кг). На фоне проводимой терапии показатели коагулограммы были следующими: АЧТВ 23,3 с, протромбиновое время 12,2 с, МНО 0,98, фибриноген 3,3 г/л. Однако при этом сохранялась повышенная кровоточивость из мест внутримышечных инъекций и склонность к петехиальным кровоподтекам. Через 20 сут состояние улучшилось, больная была переведена на самостоятельное дыха-

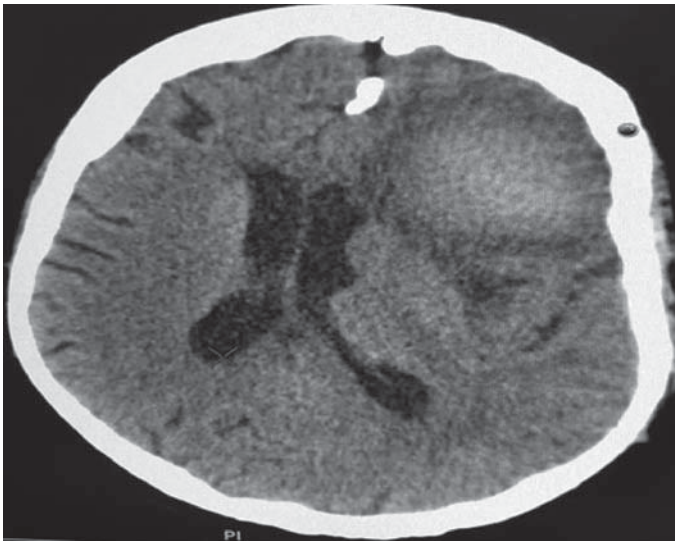


Рис. 3. МСКТ 42 сутки инсульта.

ние. На 42-е сутки сознание полностью восстановилось, на МСКТ головного мозга (рис. 3) отмечено значительное уменьшение размеров внутримозговой гематомы и дислокации срединных структур.

Реабилитационные мероприятия были успешными, и пациентка в удовлетворительном состоянии с минимальным неврологическим дефицитом была выписана домой.

В представленном клиническом наблюдении мы столкнулись с геморрагическим осложнением у больной с ФП, получавшей РН в дозе 15 мг. Развитие жизнеугрожающего осложнения в виде внутримозгового кровоизлияния всегда требует интенсивных мер лечения, в том числе хирургического вмешательства. В описываемой клинической ситуации геморрагический инсульт развился на фоне стабильных цифр давления и умеренных изменений в коагулограмме. Исходный риск возникновения кровотечений по шкале оценки риска кровотечений (HAS-BLED) составил 2 балла.

Тактика ведения таких больных активно обсуждается в литературе, однако приемлемого варианта лечения не предлагается. Хирургическое вмешательство в условиях повышенной кровоточивости не всегда выполнимо, и вопрос об операции решается индивидуально. Обращает на себя внимание, что показатели коагулограммы во время консультации нейрохирурга были в пределах референтных значений, вместе с тем кровоточивость тканей в местах инъекций была повышена, также наблюдались петехии.

Консервативная гемостатическая терапия при кровотечениях, связанных с НОАК, включает назначение препаратов плазмы, активированного фактора VII (NovoSeven), гемостатиков с различным механизмом действия. Однако эффективность такой терапии сомнительна и в публикациях просле-

живается пессимистический настрой [17, 18]. Более того, высказывается точка зрения, что назначение концентратов протромбинового комплекса неэффективно и сопровождается увеличением случаев тромбоэмболических осложнений [19, 20]. Действительно, при использовании пероральных прямых ингибиторов фактора Ха терапия геморрагических осложнений носит симптоматический характер, патогенетическое воздействие невозможно. Известно, что до 85% ДТ элиминируется почками, вместе с тем только 1/3 АП и РК выводятся ренально. Теоретически концентрация ДТ может быть уменьшена путем проведения гемодиализа. Однако в реальной практике такой подход мало приемлем, в том числе из-за угрозы кровотечения при инвазивных процедурах, к которым относится гемодиализ. Для ингибиторов Ха фактора, которые активно связываются с белками плазмы, такой путь решения проблемы не рассматривается.

Иная ситуация с прямым ингибитором тромбина — ДТ. В России в 2018 г. был зарегистрирован идаруцизумаб (Праксбайнд) — специфический антагонист ДТ, который представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела (Fab), связывающийся с ДТ с высокой аффинностью, превосходящей связывающую способность ДТ к тромбину примерно в 300 раз. Комплекс идаруцизумаб — ДТ характеризуется высокой скоростью образования и крайне низкой скоростью распада, таким образом, он является очень стабильным. Идаруцизумаб прочно и специфично связывается с ДТ и его метаболитами и нейтрализует их антикоагулянтный эффект.

Основанием для внедрения идаруцизумаба в клиническую практику стали результаты исследования RE-VERSE AD [21]. В нем в двух группах у 503 больных изучили способность идаруцизумаба нейтрализовать активность ДТ. В группу А включили 301 больного, у которых на фоне применения ДТ развилось кровотечение, потребовавшее экстренной госпитализации (137 больных — в связи с желудочно-кишечными кровотечениями и 98 — в связи с интракраниальными кровоизлияниями). Группу В составили 202 больных, получавших ДТ, которым потребовалось экстренное хирургическое вмешательство. Нейтрализация ДТ, оцененная по разведенному тромбиновому времени или эйкаринному времени свертывания, была достигнута у всех пациентов. Среднее время до остановки кровотечения в группе А составило 2,5 ч, среднее время до операции в группе В — 1,6 ч. В течение исследования у идаруцизумаба не выявлено каких-либо серьезных побочных эффектов.

В настоящее время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и ме-



дикаментов США (FDA) зарегистрировало препарат андексанет альфа (andexanet alfa), который может применяться в качестве антидота РН и АН. До этого одобрения не существовало специфического антидота ингибиторов фактора свертываемости Ха. Ожидается, что в продаже в США андексанет альфа появится в 2019 г.

Таким образом, назначение НОАК по тем или иным показаниям чревато развитием геморрагических осложнений. Предотвратить возникновение кровотечений со 100% гарантией в настоящее время не представляется возможным. Кроме того, увеличение числа больных, получающих НОАК, сопровождается возрастанием случаев, когда действии АН необходимо срочно прекратить: травма, ургентное хирургическое вмешательство. В связи с этим на первый план выходят вопросы безопасности и управляемости антикоагулянтной терапией. Появление в арсенале клиницистов специфического антагониста ДТ - идаруцизумаба делает применение ДТ в большей мере безопасным. При возникновении кровотечения или его манифестации теперь имеется возможность прервать антикоагулянтное действие ДТ на короткое время, а при устранении жизнеугрожающей опасности возобновить терапию.

## Литература

11. Канорский С.Г. Антитромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: выбор, основанный на доказательствах эффективности и безопасности. Трудный пациент. 2014; 7: 20-25. [Kanorsii S.G. Anti-thrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation: a choice based on evidence of efficacy and safety. *Trudnyi patient (Difficult patient)*. 2015; 7: 20-25. In Russian].
2. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Захарова А.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П. и др. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 1: 35-40. [Marcevic S.Y., Navasardain A.P., Kutishenko N.P., Zakharova A.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P. et al. Evaluation of the dynamics of anti-thrombotic drugs administration in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Kardiovaskularnai terapiia i profilaktika (Cardiovascular therapy and prevention)* 2015; 1: 35-40. In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-35-40.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361:1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
6. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(11): 1662-1671. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954.
7. Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip G.Y. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention

in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(4): 970-976. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016275.

8. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016; 353: i3189. doi: 10.1136/bmj.i3189.

9. Пасечник И.Н. Антикоагулянты: взгляд анестезиолога-реаниматолога. *Доктор.Ру*. 2016; 2 (119): 40-45. [Pasechnik I.N. Anticoagulants: a view of the anesthetist. *Doktor.Ru*. 2016; 2(119): 40-45. In Russian].

10. Пасечник И.Н. Использование новых оральных антикоагулянтов в хирургии. Часть 1. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; 2: 72-75. [Pasechnik I.N. The use of new oral anticoagulants in surgery. Part 1. *Chirurgia. Gurnal im. N.I. Pirogova (Pirogov Russian Journal of Surgery)*. 2016; 2: 72-75. In Russian].

11. Пасечник И.Н., Бернс С.А., Голикова А.А., Талызин П.А., Курганов Р.Р., Зверев К.В. и др. Гематома гортаноглотки — редкий случай осложнения антикоагулянтной терапии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2016; 1: 84-87. [Pasechnik I.N., Berns S.A., Golikova A.A., Talizin P.A., Kurganov R.R., Zverev K.V. et al. Laryngeal hematoma—a rare case of complications of anticoagulant therapy. *Kremlovskaya Medicina. Clinicheskyy Vestnik (Kremlin Medicine Journal)*. 2016; 1: 84-87. In Russian].

12. Spyropoulos AC, Bauersachs RM, Omran H, Cohen M. Periprocedural bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy. *Current Med. Res. Opin.* 2006; 22(6): 1109-1122.

13. Gehrie E, Tormey C. Novel oral anticoagulants: efficacy, laboratory measurement, and approaches to emergent reversal. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139: 687-692. doi: 10.5858/arpa.20130677-RS.

14. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* 2013; 110: 283-294. doi: 10.1160/TH12-12-0898.

15. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou MH, Laporte S et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicenter French GEHT study. *Thromb Hemostas*. 2014; 111: 240-248. doi: 10.1160/TH13-06-0470.

16. Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых гематом. Клинические рекомендации ассоциации нейрохирургов России. М; 2014. 19 с. [Surgical treatment of hypertensive intracerebral hematomas. *Clinical recommendations of the Association of neurosurgeons of Russia*. Moscow; 2014. p. 19. In Russian].

17. Levi M. Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. *Critical Care*. 2016; 20: 249. doi: 10.1186/s13054-016-1413-3.

18. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34:332-395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.

19. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants—current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost.* 2012; 108(4): 625-632.

20. Sridharan M, Wysokinski WE, Pruthi R, Oyen L, Freeman WD, Rabinstein AA et al. Periprocedural warfarin reversal with prothrombin complex concentrate. *Thromb Res*. 2016; 139: 160-165. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.024.

21. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377 (5): 431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278.

Для корреспонденции/Corresponding author  
Пасечник Игорь Николаевич / Pasechnik Igor  
pasigor@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствуют

## Актуальные вопросы терапии больных акне

Л.С. Круглова, Н.В. Грязева, Э.М. Гешева

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

### Current issues of acne treatment

L.S. Kruglova, N.V. Gryazeva, E.M. Gescheva

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

#### Аннотация

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность применения изотретиноина (Верокутан®) у пациентов с юношескими акне и акне взрослых средней и тяжелой степени тяжести при различных схемах применения. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 83 пациента с акне различной степени тяжести в возрасте от 12 до 43 лет. В зависимости от степени тяжести (клинической формы заболевания) и суточной дозы изотретиноина (Верокутан®) пациенты были разделены на 4 группы. Эффективность оценивалась по индексу IGA (Investigator's Global Assessment) и ДИКЖ (Дерматологический Индекс Качества Жизни), специальные методы включали корнеометрию и себуметрию, мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови, тест на беременность у женщин детородного возраста, нежелательные явления. **Результаты исследования.** Применение изотретиноина (Верокутана®) в различных дозировках снижает выработку кожного сала по данным себуметрии через 3 мес в среднем на 50%, что способствует достижению IGA 0 и повышению качества жизни более чем у 90% пациентов. **Выводы.** При среднетяжелой степени тяжести (акне подростков, акне взрослых) целесообразно назначение Верокутана® в дозе 0,5 мг/кг (в первый месяц возможно назначение изотретиноина в дозе 20 мг для снижения степени выраженности прогнозируемых побочных эффектов), длительность курса 8-10 мес. При тяжелой степени целесообразно назначение Верокутана® в дозе 0,8-1,0 мг/кг, при достижении в течение месяца стойкого клинического эффекта (IGA 1) дозу изотретиноина можно снижать на 10 мг в суточном эквиваленте каждые 2-3 мес. Рекомендуемая длительность терапии 12 мес. Пациентам с эксфолированными акне рекомендуется схема низких дозировок - 0,2-0,3 мг/кг на протяжении всего курса терапии (6 мес).

**Ключевые слова:** акне подростков, акне взрослых, эксфолированные акне, изотретиноин, себуметрия, корнеометрия, IGA, ДИКЖ.

#### Abstract

**Purpose of the study.** To analyze isotretinoin (Verocutan®) efficacy and safety in patients with moderate-to-severe juvenile and adult acne with various administration regimens. **Materials and methods.** 83 patients aged 12-43 with acne of variable severity were chosen for the study. Depending on the degree of severity (clinical form of the disease) and daily isotretinoin (Verocutan®) dose, the patients were divided into 4 groups. Efficacy was evaluated based on indexes (Investigator's Global Assessment) IGA and (Dermatological Life Quality Index) DQOI; special methods included corneometry and sebumetry; safety monitoring included blood biochemistry test, pregnancy test in females of child-bearing age, and adverse events. **Study results.** Isotretinoin (Verocutan®) in different doses decreases sebum production on average by 50% in 3 months (according to sebumetric data), which promotes the achievement of IGA 0 and quality of life increase more than in 90% patients. **Conclusion.** 0.5 mg/kg Verocutan® is recommended for administration in moderately severe juvenile and adult acne with treatment duration of 8-10 months (during the first month, isotretinoin 20 mg may be administered to decrease the severity of predictable side effects). 0.8-1.0 mg/kg Verocutan® is recommended for administration in severe acne; if persistent clinical effect (IGA 1) is achieved during one month, isotretinoin dose can be decreased by 10 mg (in daily equivalent) every 2-3 months. Recommended treatment duration is 12 months. Low-dose regimen is recommended for patients with exfoliated acne (0.2-0.3 mg/kg during the whole treatment cycle of 6 months).

**Key words:** juvenile acne, adult acne, exfoliated acne, isotretinoin, sebumetry, corneometry, IGA, DQOI.

*Ссылка для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В., Гешева Э.М. Актуальные вопросы терапии больных акне. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 122-128.*

Акне — одно из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи, которое встречается приблизительно у 85% подростков, реже — во взрослом состоянии (около 10% населения) [1].

Согласно современным представлениям о патогенезе акне, основными звеньями являются воспаление, гиперпродукция кожного сала, фоллику-

лярный гиперкератоз, колонизация *P. acnes*. При акне «точкой приложения» воспалительного процесса является сальная железа. На данный момент сальная железа рассматривается не просто как придаток кожи, продуцирующий кожное сало, а как важный регулирующий орган, выполняющий функцию эндокринной железы, обеспечивающей терморегулирующую и барьерную функцию кожи.

Кроме того, сальная железа непосредственно влияет на организацию поверхностных липидов кожи и фолликулярную дифференцировку [2]. Сальная железа — гормонально-зависимая структура. Известно, что на мембране себоцитов расположено несколько типов ядерных рецепторов: стероидные, тироидные, рецепторы к ретиноевой кислоте, витамину D, перексисомному активатору пролиферации, X-рецептору печени [3]. В большей степени регуляцию деятельности сальной железы обеспечивают андрогены, а именно свободный тестостерон. Но 90% тестостерона, циркулирующего в крови, находится в связанном состоянии с секс-стероидсвязывающим глобулином (СССГ). И только в себоцитах под действием ферментов 17 $\beta$ - и 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы андрогены метаболизируют в свободный тестостерон, который благодаря ферменту 5 $\alpha$ -редуктазе I типа переходит в дегидротестостерон (ДГТ). ДГТ стимулирует выработку кожного сала и созревание себоцитов. Таким образом, можно сказать, что к повышенному функционированию сальных желез приводит повышенная активность энзимной 5 $\alpha$ -редуктазы, увеличение количества ДГ-рецепторов или уменьшение синтеза СССРГ и, как следствие, увеличение уровня свободного тестостерона в крови [4]. Причем, как показывают наблюдения, у большинства пациентов с акне уровень общего тестостерона не увеличивается, но примерно в 20-30 раз повышается переход тестостерона в ДГТ [5].

Большинство авторов сходятся во мнении, что именно повышенная работа сальной железы и гиперпродукция кожного сала являются главными патогенетическими факторами развития акне [6]. А так как себоциты продуцируют свободные жирные кислоты, оказывающие повреждающее действие на стенку сальной железы и без вмешательства *P. acnes*, теоретически воспаление в сальных железах может иметь асептический характер и, следовательно, значение бактериального фактора в патогенезе акне несколько завышено.

Проведено большое количество исследований, в которых показано, что в условиях повышенной активности сальных желез и увеличения количества кожного сала изменяются и его качественные характеристики [7]. В результате разбавления себума снижается концентрация линолевой кислоты, что в свою очередь приводит к сдвигу рН в щелочную сторону и повышенной проницаемости эпидермиса. Так как одной из функций  $\alpha$ -линолевой кислоты является подавление фермента трансглутаминазы, регулирующего дифференцировку кератиноцитов, то снижение концентрации этой ненасыщенной жирной кислоты в эфирах себума приводит к преобладанию процессов кератинизации

над десквамацией, ретенционному гиперкератозу в устье фолликула и обструкции сальной железы [8].

Исследования А.Н. Jeremy, D. Holland и соавт. продемонстрировали, что недостаточность  $\alpha$ -линолевой кислоты ассоциирована с выработкой ИЛ-1 $\alpha$ , важного фактора развития воспаления [9]. Кроме того, снижение концентрации линолевой кислоты повышает проницаемость сально-волосяного фолликула для воспалительных факторов. Таким образом, первичным можно считать субклиническое воспаление, которое может предшествовать образованию комедонов. Активация врожденной иммунной системы при акне сопровождается повышением экспрессии TLRs (толл-подобных рецепторов), расположенных на иммунокомпетентных и эпителиальных клетках кожи, активизируются CD4+ лимфоциты кожи, макрофаги и как следствие происходит увеличение синтеза цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, которые в свою очередь вызывают воспалительный ответ, синтез антител (по типу гиперчувствительности замедленного типа) [10]. Данные изменения играют ключевую роль не только в развитии воспалительного процесса, но и в стимуляции сальных желез и формировании комедонов [11].

Исследования, проведенные А. Yamamoto и К. Takeouchi, выявили у всех пациентов с акне увеличение трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) и дегидратацию рогового слоя. Кроме того, было обнаружено снижение общих керамидов и свободного сфингозина, что говорит о нарушении функции и строения межклеточной липидной мембраны [12]. Из чего следует, что нарушение барьерных функций кожи скорее следствие, а не причина заболевания и является результатом повышенной работы сальных желез.

Таким образом, патогенез акне является многофакторным, включая гормональное влияние андрогенов наряду с избыточной выработкой кожного сала, нарушенной кератинизацией, воспалением и стимуляцией врожденной иммунной системы несколькими путями, включая гиперколонизацию бактериями *P. acnes*.

Следуя современной концепции развития акне, терапия прежде всего должна быть направлена на устранение воспаления, фолликулярного гиперкератоза, регуляцию выработки кожного сала, элиминацию *P. acnes*. В 2018 г. было опубликовано Практическое руководство по лечению акне для врачей-клиницистов: Международный консенсус Глобального Альянса по вопросу улучшения результатов лечения акне [13]. Данные рекомендации содержат наиболее актуальную на сегодняшний день информацию по тактике ведения пациентов. Одним из основных положений данного руковод-

ства можно считать ограничение применения как системных, так и топических антибиотиков из-за нарастающей проблемы антибиотикорезистентности [14]. В соответствии с рекомендациями пероральный изотретиноин является препаратом первой линии при тяжелых акне (кистозное и конглобатное акне). Накопленный опыт показывает, что назначение изотретиноина оправдано и при тяжелых папулопустулезных акне, а также в тех случаях, когда неэффективна терапия антибиотиками и топическими средствами.

До сих пор дискутируются вопросы кумулятивной дозы и длительности терапии системными ретиноидами. По мнению большинства авторов, длительность должна составлять не менее 4-6 мес с достижением полного разрешения акне, однако достижение кумулятивной дозы 120-150 мг/кг не всегда коррелирует с отсутствием рецидивов. В то же время при среднетяжелых и тяжелых акне с суточной дозой менее 0,5–1,0 мг/кг длительный прием с полным очищением кожи может обеспечить надежный результат, равно как и применение препарата первой линией без предшествующих неудач топической или системной антибиотикотерапии [15-17].

Итак, на сегодняшний день препаратом выбора системной терапии акне является изотретиноин, обладающий доказанной эффективностью и безопасностью. Одним из недостатков системного изотретиноина является высокая стоимость курсовой терапии. Важно отметить, что экономический фактор оказывает значительное влияние на приверженность лечению со стороны пациентов. Высокая стоимость препаратов, особенно при необходимости длительного лечения, негативно влияет на комплаентность - нередки случаи отказа или прекращения терапии. В 2015 г. в РФ зарегистрирован новый отечественный препарат изотретиноина — Верокутан® (РУ № ЛП-002988 от 07.05.2015), выпускаемый в капсулах по 10 и 20 мг. Стоимость курсовой дозы Верокутана в 1,5–2 раза ниже, чем у аналогов. Было проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности пре-

паратов веро-изотретиноин, капсулы, 20 мг (ОАО «Верофарм», Россия) и Роаккутан, капсулы, 20 мг («Р.П. Шерер», Германия). Сравнение показало, что фармакокинетические показатели этих препаратов существенно не различаются. По формальным критериям препараты являются биоэквивалентными, что позволяет рекомендовать препарат Верокутан® при акне [18].

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения изотретиноина (Верокутан®) у пациентов с юношескими акне и акне взрослых среднетяжелой и тяжелой степени при различных схемах применения.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 83 пациента с акне различной степени тяжести, среди них 49 (59,03%) женщин и 34 (40,97%) мужчины. Возраст пациентов варьировал от 12 до 43 лет. У 46 (55,4%) пациентов диагностированы юношеские акне (папулопустулезные средней и тяжелой степени), у 37 (44,6%) — акне взрослых, в том числе эксфолированные акне. В зависимости от степени тяжести (клинической формы заболевания) и суточной дозы изотретиноина (Верокутан®) пациенты были разделены на 4 группы (табл. 1).

Пациенты 1, 3-й групп в первый месяц получали низкие дозы (20 мг) изотретиноина (Верокутан®) (из расчета суточной дозы 0,3-0,4 мг/кг) с целью уменьшения прогнозируемых побочных эффектов, которые в максимальной степени встречаются именно в 1-й месяц приема, в дальнейшем пациенты получали препарат в дозе 0,5 мг/кг. Во 2-й группе пациенты с тяжелым течением акне получали 0,8-1,0 мг/кг, при достижении стойкого клинического эффекта (IGA1-0) в течение последнего месяца дозу изотретиноина снижали на 10 мг в суточном эквиваленте каждые 2-3 мес. В 4-й группе у пациентов с эксфолированными акне использовалась схема низких дозировок - 0,2–0,3 мг/кг на протяжении всего курса терапии (6 мес) (см. табл. 1). Все пациенты использовали базовую терапию — специализированную косметику, включающую средства по очищению кожи и увлажнению.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов и схемы применения Верокутана®

Группа	Возраст, годы (M±m)	Степень тяжести/клиническая форма акне	Доза изотретиноина в 1-й месяц	Доза изотретиноина со 2-го месяца	Длительность терапии, мес
1-я (n=25)	15,3±1,7	Среднетяжелые (IGA 3) юношеские акне	20 мг	0,5 мг/кг	8
2-я (n=21)	16,2±0,6	Тяжелые (IGA 4) юношеские акне	0,8-1,0 мг/кг	0,8-1,0 мг/кг	12
3-я (n=20)	32,1±2,8	Среднетяжелые (IGA 3) акне взрослых	20 мг	0,5 мг/кг	10
4-я (n=17)	34,5±1,5	Экскориированные акне (IGA 2-3)	0,2 – 0,3 мг/кг	0,2 – 0,3 мг/кг	6

Оценка эффективности проводилась с учетом клинических методов обследования: индекс IGA (Investigators Global Assessment), индекс ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни) и специальные методы: корнеометрия (Corneometer® CM 825, Courage&Khazaka), себуметрия (Sebumeter® SM 815, Courage&Khazaka). За показатели нормы принимались значения у лиц, сопоставимых с исследуемыми по возрасту, без кожных высыпаний.

Конечными точками в исследовании были: 1, 2, 3-й месяц терапии и окончание терапии (6-12-й месяц в зависимости от группы исследования).

Мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови (до терапии, через 2 и 6 мес от начала терапии) — уровень аспартатамино-трансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы, триглицеридов, холестерина профиль, тест на беременность у женщин детородного возраста (длительность контрацептивного периода после лечения составляла 1 мес), нежелательные явления (ксероз, хейлит, сухость слизистых, ретиноидный дерматит, конъюнктивит, жалобы со стороны костно-мышечной системы).

Цифровые данные клинических и специальных методов исследования заносились в Excel таблицы и обрабатывались с помощью программы Statistica 10 (MS Office Excel 2010). Значения количественных величин представлены в виде  $M \pm$

$m$ , где  $M$  - выборочное среднее арифметическое и  $m$  - стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов. В случаях нормального распределения для сравнения выборок использовали  $t$ -критерий Стьюдента.

### Результаты исследования

Оценка эффективности проводилась с учетом воспалительных элементов (папулы, пустулы, узлы, кисты) и ретенционных элементов (открытые и закрытые комедоны). Количество пациентов с достигнутым эффектом IGA0 в 1-й группе ( $n=25$ ) в сроки 6 мес составило 76%, через 8 мес - 92% (рис.1).

Количество пациентов с достигнутым эффектом IGA 0 во 2-й группе ( $n=21$ ) в сроки 6 мес составило 9,5%, через 8 мес - 52,4%, 10 мес - 85,7%, 12 мес - 90,5% (рис.2). Таким образом, у пациентов с тяжелым течением акне достижение «чистой» кожи (IGA0) и «почти чистой» кожи (IGA1) было сопоставимо с аналогичными показателями у пациентов 1-й группы, но в более поздние сроки, что свидетельствует о необходимости длительных курсов (более 6 мес) у данной категории пациентов.

Количество пациентов с достигнутым эффектом IGA0 в 3-й группе ( $n=20$ ) в сроки 6 мес составило 60,0%, через 8 мес - 75,0%, 10 мес - 85,0% (рис.3). Таким образом, у пациентов со среднетяжелым течением акне взрослых достижение «чи-

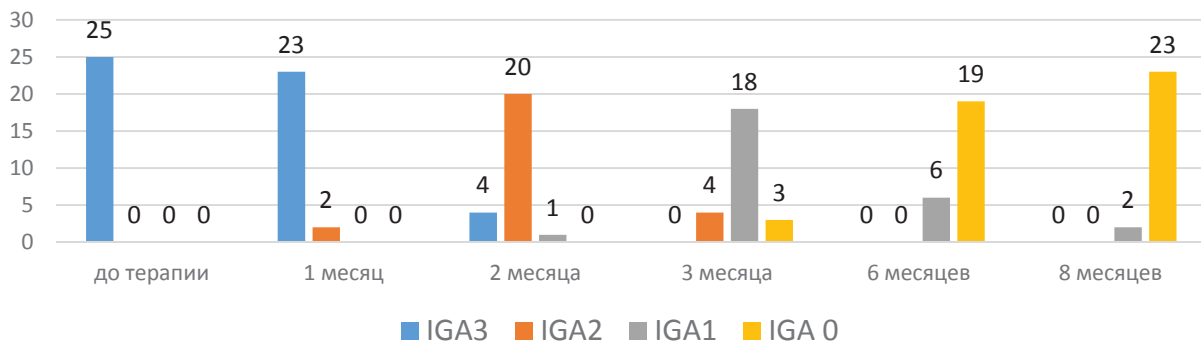


Рис. 1. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов 1-й группы с учетом IGA на фоне применения Верокутана®.

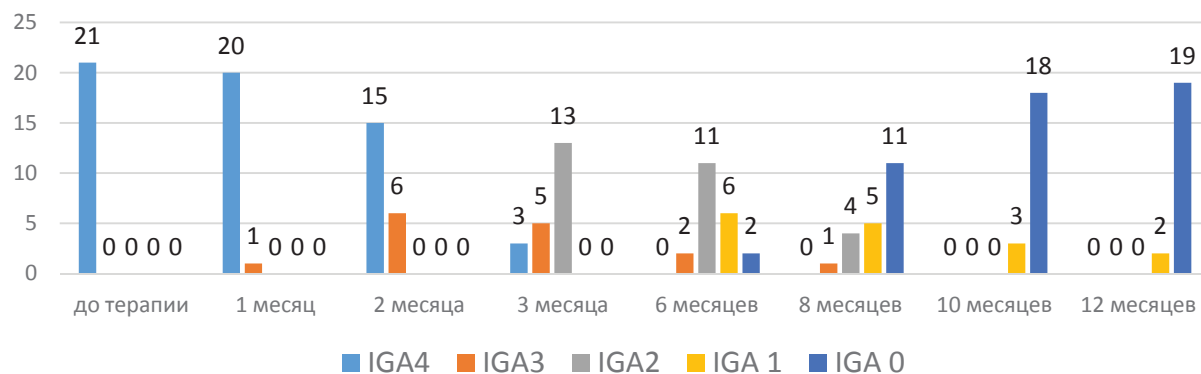


Рис. 2. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов 2-й группы с учетом IGA на фоне применения Верокутана®.

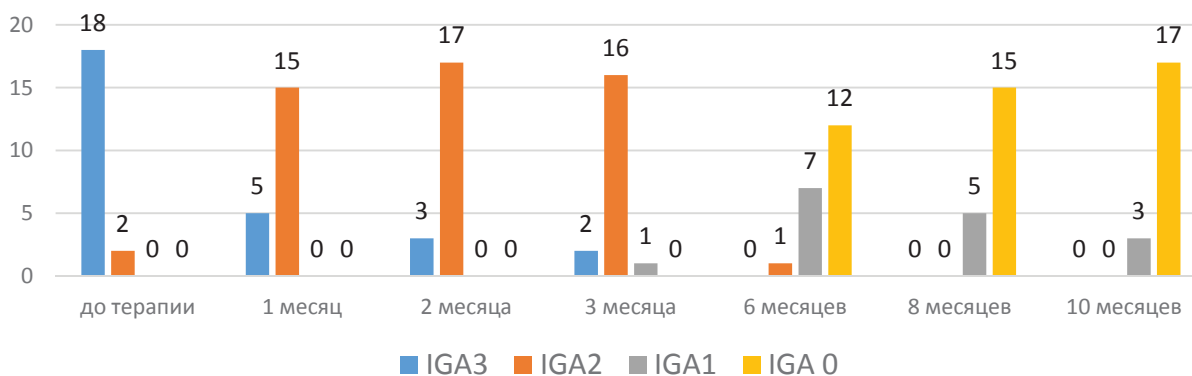


Рис. 3. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов 3-й группы с учетом IGA на фоне применения Верокутана®.

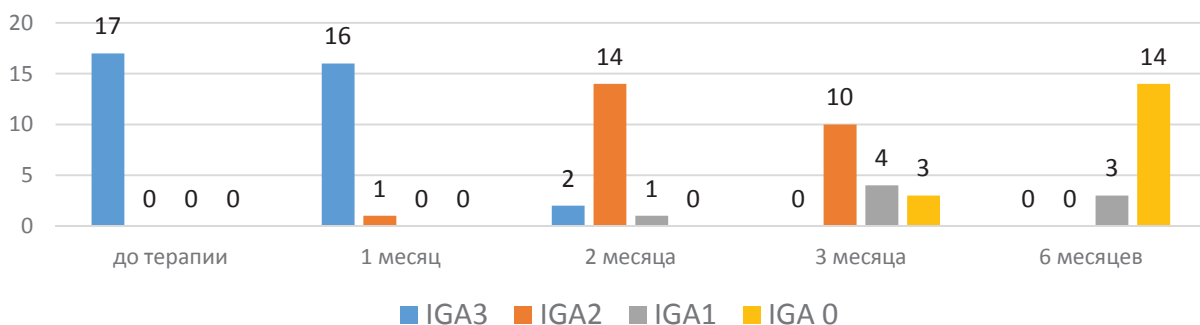


Рис. 4. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов 4-й группы с учетом IGA на фоне применения Верокутана®.

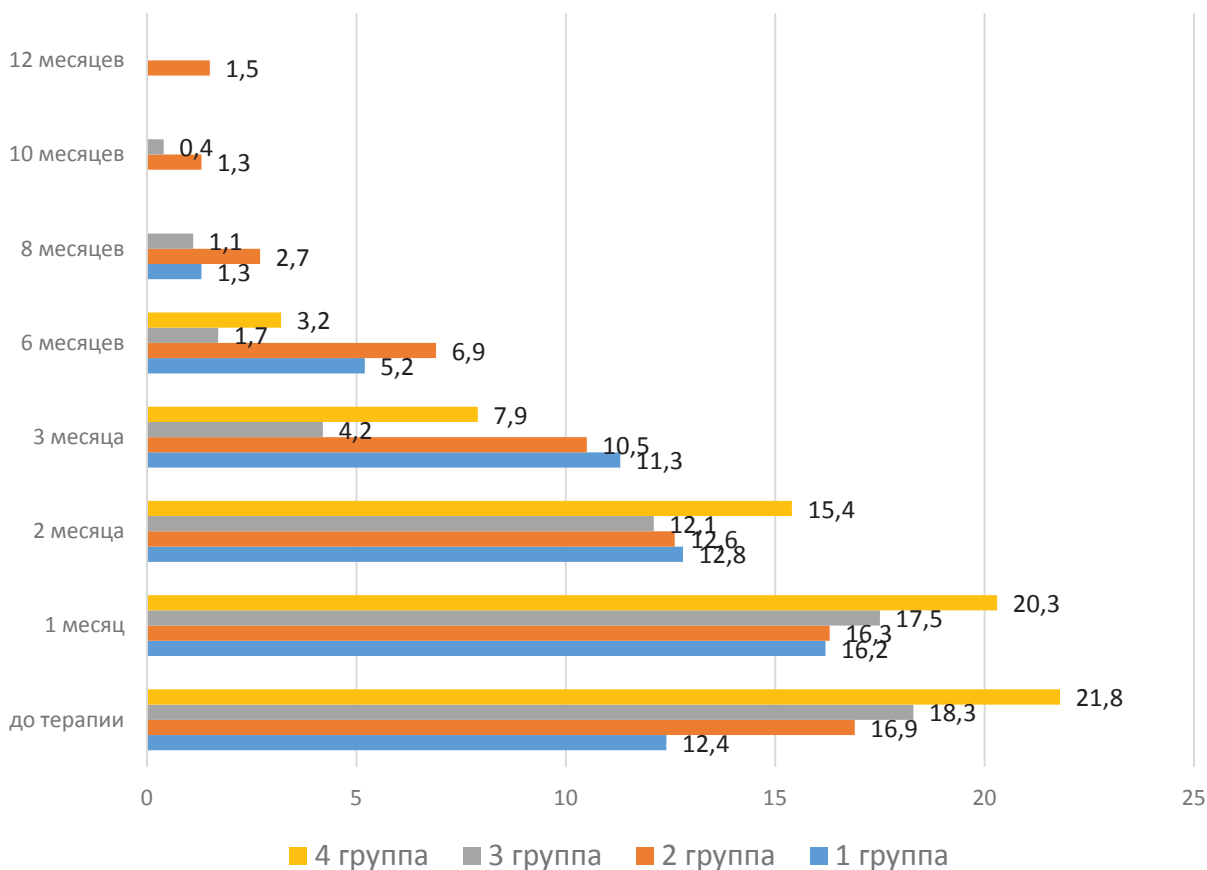


Рис. 5. Данные динамики индекса ДИКЖ (баллы) у пациентов с акне на фоне применения Верокутана®.

стой» кожи (IGA0) и «почти чистой» кожи (IGA1) было сопоставимо с пациентами 1-й группы.

Количество пациентов с достигнутым эффектом IGA0 в 4-й группе ( $n=17$ ) в сроки 6 мес составило 82,4% (рис.4). Таким образом, у пациентов с экс-

рированными акне взрослых достижение «чистой» кожи (IGA0) и «почти чистой» кожи (IGA1) было сопоставимо с пациентами 1-й группы.

Динамика индекса качества жизни зависела от возраста пациентов и степени тяжести (рис.5). До

Таблица 2

## Изменения показателей себуметрии на фоне терапии Верокутаном® в различных дозировках

Группа/ возрастная норма	До лечения	Через 1 мес/ динамика	Через 2 мес/ динамика	Через 3 мес/ динамика	Окончание терапии (6-12 мес)/ динамика
1-я группа/49,6±5,7	89,6±10,2*	70,3±5,1**/21,5%	61,3±8,2**/31,6%	41,5±10,7**/53,7%	40,6±6,3**/54,7%
2-я группа/49,6±5,7	92,3±7,8*	85,5±8,2/7,4%	70,3±5,4**/23,8%	40,8±11,4**/55,8%	41,8±5,7**/54,7%
3-я группа/38,4±6,9	78,4±10,7*	55,2±11,6**/29,2%	40,1±8,2**/48,6%	32,4±5,9**/58,5%	30,6±2,4**/60,8%
4-я группа/38,4±6,9	80,6±9,5*	65,6±8,7**/17,9%	42,4±5,8**/46,9%	33,6±5,1**/58,3%	31,3±4,9**/61,2%

Примечание: \* сравнение с нормой при  $p < 0,05$ , \*\* сравнение с показателями до терапии при  $p < 0,05$ .

Таблица 3

## Изменения показателей корнеометрии на фоне терапии Верокутаном® в различных дозировках

Группа/ возрастная норма	До лечения	Через 1 мес/ динамика	Через 2 мес/ динамика	Через 3 мес/ динамика	Окончание терапии (6-12 мес)/ динамика
1-я группа/ 66,7±8,9	65,1±2,3	41,0±2,6**/ -36,9%	40,3±2,5**/ -38,1%	57,8±3,6**/ -11,2%	64,1±3,7/ -
2-я группа/ 66,7±8,9	60,2±1,7	44,5±2,9**/ -26,1%	43,3±2,9**/ -28,1%	51,0±2,6**/ -15,3%	56,3±3,8/ -6,6%
3-я группа/ 57,6±3,4	50,5±2,1*	31,4±2,5**/ -37,8%	29,5±2,3**/ -41,6%	33,7±2,5**/ -33,3%	51,7±4,1/ -
4-я группа/ 57,6±3,4	49,4±2,1*	33,6±2,4**/ -31,9%	29,7±3,1**/ -39,9%	41,4±5,8/ -15,5%	54,4±3,5/ +9,2

Примечание: \* сравнение с нормой при  $p < 0,05$ , \*\* сравнение с показателями до терапии при  $p < 0,05$ .

терапии наиболее выраженное негативное влияние заболевания на качество жизни было отмечено в группе пациентов с эксфолированными акне (4-я группа) – 21,8±1,3 балла, у пациентов со среднетяжелым течением при акне взрослых показатели были хуже (18,3±1,1), чем при акне подростков (12,4±2,3). В соответствии с динамикой показателя ДИКЖ в 1-й группе через месяц отмечалось ухудшение – индекс вырос на 30,6%, что, по-видимому, связано с завышенным ожиданием эффекта или развитием прогнозируемых побочных эффектов, однако в других группах динамика была положительной. К концу курса терапии в 1-й группе индекс снизился на 89,5%, во 2-й группе – на 91,1%, в 3-й группе – на 97,8%, в 4-й группе – на 85,3% (см. рис.5).

Основным звеном патогенеза акне является гиперпродукция кожного сала. В работе проводилась оценка показателя себуметрии у пациентов в зависимости от схем применения изотретиноина (табл.2.). Достоверно значимая динамика в 1, 3, 4-й группах была получена уже через месяц терапии ( $p < 0,05$ ). Через 3 мес терапии во всех группах динамика составила более 50%, а значения соответствовали норме.

Увлажненность кожи до терапии была снижена, в большей степени у пациентов с акне взрослых ( $p < 0,05$ ). Через 1 мес терапии, несмотря на регулярное использование специализированной косметики, показатель достоверно значимо снизился – на

26,1-36,9% ( $p < 0,05$ ). Восстановление увлажненности отмечалось с 3-го месяца терапии и к концу лечения либо соответствовало норме, либо повышалось (4-я группа) (табл.3).

При мониторинге безопасности, который включал биохимический анализ крови (до терапии, через 2 и 6 мес от начала терапии), показатели АСаТ, АЛаТ, щелочной фосфатазы, триглицеридов у части (20,0%) пациентов 2-й группы через 3-6 мес имели тенденцию к увеличению, но с превышением исходных значений не более 20%, что свидетельствует о дозозависимой прямой корреляции (в данной группе пациенты получали изотретиноин в дозе 0,8-1,0 мг/кг в сроки 2-6 мес, в дальнейшем дозу снижали). Данная отрицательная динамика не требовала отмены препарата.

Среди нежелательных явлений в 1-2-й месяц терапии отмечались: ксероз (45,8%), хейлит (22,9%), сухость слизистых (13,3%), ретиноидный дерматит (9,6%), которые были выражены в незначительной степени за счет применения в 1-й месяц невысокой дозы (1,3,4-я группы), использования специализированной косметики и преимущественно наблюдались у пациентов 2-й группы (доза 0,8-1,0 мг/кг).

### Выводы

1. Применение изотретиноина (Верокутан®) в различных дозировках снижает выработку кожного сала по данным себуметрии через 3 мес в среднем на 50%. Использование в 1-й месяц у па-

циентов со среднетяжелым течением акне и у пациентов с эксфолированными акне на протяжении всего курса терапии низких доз (0,2–0,3 мг/кг) изотретиноина, а также применение специализированной дерматокосметики позволяют снизить частоту и степень выраженности прогнозируемых побочных эффектов (ксероз, хейлит, ретиноидный дерматит).

2. При среднетяжелой степени тяжести (акне подростковое, акне взрослых) целесообразно назначение Верокутана® в дозе 0,5 мг/кг (в 1-й месяц возможно назначение изотретиноина в дозе 20 мг для снижения степени выраженности прогнозируемых побочных эффектов), длительность курса 8–10 мес.

3. При тяжелой степени целесообразно назначение Верокутана® в дозе 0,8–1,0 мг/кг, при достижении в течение месяца стойкого клинического эффекта (IGA1) дозу изотретиноина можно снижать на 10 мг в суточном эквиваленте каждые 2–3 мес. Рекомендуемая длительность терапии 12 мес.

4. Пациентам с эксфолированными акне рекомендуется схема низких дозировок – 0,2–0,3 мг/кг на протяжении всего курса терапии (6 мес).

5. Назначение Верокутана® у пациентов с акне средней и тяжелой степени хорошо переносится и является безопасным. Побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек возникают достаточно часто, но носят преходящий характер (степень выраженности значительно снижается при применении в 1-й месяц низкой дозировки 0,2–0,3 мг/кг у пациентов со среднетяжелой степенью), хорошо поддаются увлажняющей местной терапии и не требуют отмены препарата.

## Литература

- Gollnick H. Acne and related disorders. In: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer H, Oh W, Stapleton FB, Whitley RJ., editors. *Textbook of Clinical Pediatrics*. Berlin: Springer; 2012. p. 1447–1466.
- Zouboulis CC, Baron JM, Böhm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J et al. *Frontiers in sebaceous gland biology and pathology*. *Exp Dermatol*. 2008; 17 (6):542–551. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00725.x.
- Свиричевская Е.В., Матушевская Е.В. Комбинированные топические ретиноиды в терапии акне. *Cons. Medicum*. 2011; 3:3–8. [Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V. Combined topical retinoids in acne therapy. *Cons. Medicum*. 2011; 3: 3–8. In Russian].
- Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland KL, Hagari S. Activity of type 1 5 alpha-reductase is greater in the follicular infra infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol*. 1997; 136 (2): 166–171.
- Zouboulis CC, Katsambas A, Kligman AM. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. p. 768.
- Webster GF, Rawlings AV. *Acne and its Therapy*. 2007; 1: 336.

7. Picardo M, Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol*. 2009; 1(2): 68–71.

8. Harder J, Meyer-Hoffert U, Wehkamp K, Schwichtenberg L, Schröder JM.. Differential gene induction of human beta-defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid. *J. Invest. Dermatol*. 2004;123 (3): 522–529.

9. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003; 121 (1): 20–27.

10. Zhang L, Li WH, Anthonavage M, Pappas A, Rossetti D, Cavender D et al. Melanocortin-5receptor and sebogenesis. *Eur J Pharmacol*. 2011; 660 (1): 202–206. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.100.

11. Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Saint-Léger D, Lévêque JL, Kligman AM. Comparison of the kinetics of sebum secretion in young women with and without acne. *Dermatologica*. 1991; 183 (2): 120–122.

12. Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 1995; 287 (2): 214–218.

13. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: 1–23. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.

14. Gollnick HP, Buer J, Beisert S, Sunderkatter C. Verantwortlicher Umgang mit Antibiotika: Notwendigkeit der Antibiotikareduktion in der Aknetherapie. *J. Dtsch. Dermatol. Ges*. 2016; 14:1319–1327.

15. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120–150 mg/kg. *J Cutan Med Surg*. 2016; 20: 13–20.

16. Dréno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Perez-Lopez M, Mobacken H, Degreef H et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol*. 2006;16: 565–571.

17. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2016; 55: 518–523. doi: 10.1111/ijd.12942.

18. Отчет «Открытое рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Вероизотретиноин, капсулы, 20 мг (ОАО «Верофарм», Россия) и Роаккутан, капсулы 20 мг («Р.П.Шерер», Германия)». СПб; 2012: 29 с. [Отчет «Открытое рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Веро-изотретиноин, капсулы, 20 мг (ОАО «Верофарм», Россия) и Роаккутан, капсулы 20 мг («Р.П.Шерер», Германия) (An open, randomized, cross-sectional study of the comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Veroisotretinoin preparations, capsules, 20 mg (OJSC «Veropharm», Russia) and Roaccutane, capsules 20 mg (R. P. Scherer, Germany))». СПб; 2012. p. 29. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author

Круглова Лариса Сергеевна/ Kruglova Larisa  
cgma-derma@yandex.ru

Конфликт интересов отсутствует



# Препарат секукинумаб в терапии среднетяжелого резистентного псориаза: опыт применения

З.Р. Хисматуллина<sup>1</sup>, А.С. Юламанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа,

<sup>2</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский кожно-венерологический диспансер №1, Уфа

## Secukinumab for moderate resistant psoriasis treatment: clinical experience

Z.R. Khismatullina<sup>1</sup>, A.S. Yulamanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia,

<sup>2</sup>Republican Dermatovenerologic Dispensary №1, Ufa, Russia

### Аннотация

Сегодня отмечается рост заболеваемости псориазом, при этом наблюдается увеличение тяжелых, резистентных к проводимой терапии форм заболевания, приводящих к инвалидизации в трудоспособном возрасте. В статье рассматриваются терапевтические подходы в лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза, в частности, препаратами генной инженерии. Доказано, что IL-17A является основным цитокином, который участвует в патогенезе псориаза и псориатического артрита. С учетом новых патогенетических данных оправдано использование ингибитора интерлейкина 17 А (IL-17A) - секукинумаба для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у пациентов с показанием для системной терапии или фототерапии. Представлен клинический случай эффективного лечения препаратом секукинумаб пациента со среднетяжелым псориазом, рефрактерным к традиционным методам лечения.

**Ключевые слова:** псориаз, генно-инженерная биологическая терапия, секукинумаб.

### Abstract

Today, there is an increase in the incidence of psoriasis, while there is an increase in severe, resistant to therapy, forms of the disease, leading to disability at working age. The article addresses therapeutic approaches in the treatment of patients with moderate and severe forms of psoriasis, gene engineering biological therapy, in particular. It is proved that IL-17A is a major cytokine that is involved in the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. Taking into account new pathogenetic data, the use of an inhibitor of interleukin 17 A (IL-17A) - secukinumab for the treatment of moderate and severe forms of psoriasis in patients with indications for systemic therapy or phototherapy is justified. A clinical case of effective treatment with secukinumab of a patient with moderate psoriasis, refractory to traditional methods of treatment, is presented.

**Key words:** psoriasis, gene engineering biological therapy, secukinumab.

*Ссылка для цитирования: Хисматуллина З.Р., Юламанов А.С. Препарат секукинумаб в терапии среднетяжелого резистентного псориаза: опыт применения. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 129-132.*

Псориаз - это распространенный хронический дерматоз, заболеваемость которым в России остается устойчиво высокой и составляет 68,5 на 100 тыс. населения. На сегодняшний день отмечается увеличение тяжелых, резистентных к терапии форм заболевания, которые нередко приводят к инвалидизации населения, в том числе в трудоспособном возрасте [1, 2]. В связи с этим совершенствование терапевтических подходов в лечении тяжелых форм псориаза является не только медицинской, но и социальной задачей.

В последнее время псориаз рассматривается как системное заболевание, так как в патологический процесс вовлекаются не только кожа, ног-

тевые пластинки, но и суставы, внутренние органы. Также на системность заболевания указывают наличие в сыворотке крови маркеров системного воспаления и отклонения в цитокиновом статусе. Известно, что фактор некроза опухоли альфа и интерлейкины 12, 17, 23 играют основную роль в патогенезе псориаза [3].

Основные терапевтические подходы к лечению псориаза с учетом тяжести течения, сопутствующих заболеваний указаны в Федеральных клинических рекомендациях, а также в руководстве Европейской академии дерматологии и венерологии [4, 5].

Для оценки тяжести и распространенности данного дерматоза используется стандартизован-

ный индекс тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index). У пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза индекс PASI составляет более 10 баллов. У таких больных имеются распространенные кожные высыпания с выраженной воспалительной инфильтрацией, шелушением, зудом кожи, в процесс поражения часто вовлекаются лицо, кожа волосистой части головы, шея, аногенитальная область. Все перечисленное существенно снижает качество жизни пациентов.

В качестве патогенетической терапии в настоящее время используются генно-инженерные биологические препараты — моноклональные антитела, снижающие и блокирующие выработку цитокинов. Это в итоге обуславливает уменьшение избыточной пролиферации кератиноцитов, инфильтрации кожи и прерывает процесс формирования псориатической бляшки. В Российской Федерации для лечения псориаза зарегистрирован ряд биологических препаратов — это ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), ингибиторы интерлейкина 12/23 (устекинумаб) и ингибиторы интерлейкина-17А (IL-17A) — секукинумаб [7].

Секукинумаб (Козэнтикс) одобрен в Российской Федерации в 2016 г. для лечения псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, при наличии показаний для системной терапии или фототерапии. Секукинумаб, являясь человеческим моноклональным антителом к человеческому иммуноглобулину G1κ (IgG1κ), действует селективно в отношении интерлейкина-17А. Доказано, что IL-17A является основным цитокином, который участвует в патогенезе псориаза и действует на кератиноциты, стимулируя секрецию провоспалительных медиаторов. Интерлейкин-17А синтезируется CD4 лимфоцитами (Th17), а также нейтрофилами, тучными клетками, макрофагами, CD8+ клетками. Интерлейкин-17А инициирует воспаление и пролиферацию мягких тканей, кроме того, участвует в развитии энтезитов, образовании костных эрозий, разрушает матрикс костной и хрящевой ткани путем воздействия на макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, а также на фибробласты, остеобласты, остеокласты и хондроциты. Таким образом, интерлейкин-17А участвует в развитии и псориатического артрита [8].

Известно, что интерлейкин-17А участвует в патогенезе псориаза и псориатического артрита, что подтверждается фактом повышения количества клеток, продуцирующих этот цитокин, в крови, суставах и псориатических бляшках. Установлено, что тяжесть заболевания и структурные изменения в пораженных тканях коррелируют с количеством клеток, которые вырабатывают интерлейкин-17А.

Выявлено, что в пораженных псориазом тканях уровень IL-17A повышен, в отличие от неповрежденных тканей [9].

Таким образом, с учетом новых данных о патогенезе псориаза и псориатического артрита оправдано использование секукинумаба для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, торпидных к традиционным методам лечения, так как данный препарат является таргетным инструментом в терапии псориаза, воздействуя на основное звено воспалительного каскада, определяющего развитие псориатического воспаления. Результаты международных клинических исследований показали, что применение секукинумаба обеспечивает очень быструю положительную динамику клинических проявлений псориаза — регресс кожного процесса, что является важным преимуществом данного препарата. Помимо этого, получены научные доказательства высокой эффективности секукинумаба при лечении псориатического артрита [9].

Приводится клинический случай лечения препаратом секукинумаб пациента со среднетяжелым, резистентным к терапии течением псориаза. Проводили клиническое наблюдение, оценивали клиническую эффективность, переносимость и наличие побочных явлений терапии препаратом секукинумаб (Козэнтикс) при псориазе среднетяжелой степени.

#### **Клинический случай**

Пациент К., 51 года, поступил в дерматологическое отделение республиканского кожно-венерологического диспансера (РКВД) Республики Башкортостан.

Пациент болеет псориазом с 20 лет, начало заболевания связывает со стрессовым фактором. Диагноз поставлен дерматологом по месту жительства при первом обращении. Заболевание в 1987 г. изначально имело часто рецидивирующее течение с непродолжительными ремиссиями от 1 до 1,5 мес. Пациент К. постоянно наблюдался в амбулаторных и стационарных условиях, получал традиционные стандартные методы лечения без особого клинического эффекта. На протяжении последних 12 лет псориаз у пациента стал обостряться все чаще, появились боли в суставах и новые локализации кожного процесса (волосистая часть головы и аногенитальная область). Из анамнеза было выявлено, что при последней госпитализации в РКВД у больного наблюдалась отрицательная динамика со стороны лабораторных показателей на цитостатическую терапию метотрексатом. В частности, мониторинг функциональных показателей работы печени выявил значительное повышение печеноч-

ных ферментов. Кроме того, отмечалась плохая переносимость метотрексата в виде тошноты. Учитывая наличие побочных явлений, а также временный и незначительный эффект от применения метотрексата, последний был отменен.

Status localis при поступлении: кожные проявления локализуются на коже волосистой части головы, аногенитальной области, сгибательной и разгибательной поверхностях верхних и нижних конечностей. Патологический процесс на коже представлен сильно инфильтрированными бляшками до 25,0 см в диаметре, с нечеткими границами, с венчиком гиперемии по периферии. Бляшки были плотно покрыты крупнопластинчатыми чешуйками. Изоморфная реакция Кебнера и псориагическая триада были положительными. На момент поступления 05.02.2018 г. стандартизованный индекс тяжести псориаза PASI составил 12,8 балла (рис. 1). Объем активных и пассивных движений в коленных суставах был ограничен.

Пациенту был поставлен диагноз: диссеминированный псориаз, прогрессирующая стадия, смешанная форма, среднетяжелой степени, псориагический артрит, устойчивый к основным методам лечения, в том числе цитостатической терапии.

Учитывая тяжесть и распространенность кожного процесса, резистентность к стандартной традиционной терапии, пациенту К. по решению комиссии была рекомендована терапия генно-инженерным препаратом - секукинумабом (Козэнтис).

После проведения необходимого диагностического обследования пациенту было назначено введение секукинумаба согласно инструкции (в дозе 300 мг в виде подкожных введений на 0, 1, 2, 3, 4-й неделях и далее каждые 4 нед). После 5



Рис. 1. Поражение кожи нижних конечностей у пациента К. при поступлении (до начала лечения секукинумабом).



Рис. 2. Динамика кожного процесса у пациента К. после лечения секукинумабом.

инъекций секукинумаба у пациента стандартизованный индекс тяжести псориаза PASI составил 0,4 балла, что свидетельствовало о почти полном регрессе кожных проявлений (рис. 2). Было отмечено увеличение объема активных и пассивных движений в коленных суставах. Побочные явления у больного при лечении секукинумабом отсутствовали. Отклонений в общем анализе крови, мочи, биохимическом анализе крови в динамике не выявлено. Наблюдалась хорошая переносимость препарата.

На сегодня пациент К. продолжает терапию препаратом Козэнтис (секукинумаб).

Описанный нами клинический случай показывает высокую клиническую эффективность препарата секукинумаб в терапии больного со среднетяжелым и торпидным течением псориаза. В результате терапии у пациента отмечено снижение индекса PASI на 97%. При этом регресс клинической симптоматики наступил довольно быстро (уже через 3 нед) и без каких-либо нежелательных эффектов.

Таким образом, секукинумаб позволяет контролировать течение псориаза и значительно повышает качество жизни больных.

### Литература

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки, 2013–2015 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2016; (3): 12–28. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. Dermatovenereologic healthcare delivery in Russian Federation. Incidence of sexually transmitted infections and skin disorders, 2013–2015. Vestnik dermatologii i venerologii (Journal of Dermatology and Venereology). 2016; (3): 12–28. In Russian]. doi: 10.25208/0042-4609-2016-0-3-12-28.

2. Kragballe K, Van de Kerkhof PC, Gordon KB. Unmet needs in the treatment of psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2014; 24(5): 523–532. doi: 10.1684/ejd.2014.2403.
3. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(11):1387-404. doi: 10.1111/jdv.12024.
4. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5 е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Federal clinical guidelines. *Dermatovenereology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections.* Moscow: Business Express; 2016. p. 768. In Russian].
5. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC.. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 (12): 2277–2294. doi: 10.1111/jdv.13354.
6. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005; 210 (3): 194–199.
7. Бакулев А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016; (5):32-38. [Bakulev A.L. The strategy “treatment before reaching the goal” for psoriasis. *Bulletin of dermatology and venereology.* 2016; (5): 32–38].
8. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76 (1): 60-69. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.008.
9. Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015; 34(6): 1019-1023. doi: 10.1007/s10067-015-2961-7.
10. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Гришаева Е.В. Опыт применения препарата секукинумаб в терапии тяжелого резистентного псориаза. *Лечащий врач.* 2017; 11: 1-6. [Kungurov N.V., Zilberberg N.V., Kohan M.M., Keniksfest Yu.V., Grishaeva E.V. Experience of using the drug secukinumab in the treatment of severe resistant psoriasis. *Attending doctor.* 2017; 11: 1-6. In Russian].

**Для корреспонденции/Corresponding author**

Хисматуллина Зарема Римовна./Khismatullina Zarema hzr07@mail.ru

*Конфликт интересов отсутствует*