

ISSN 2713-1912
EISSN 2713-1920

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
Т3, №1, 2021

2021
VOLUME 3
N 1

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2021, Volume 3, N 1

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Д.м.н., профессор **Юрий Павлович Успенский**

Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)

Академик РАН, д.м.н., профессор

А.В. Шабров (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.М. Галагудза (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

С.В. Орлов (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Н. Суворов (СПб)

Д.м.н., профессор **А.Н. Богданов** (СПб)

Д.м.н. **И.В. Вологдина** (СПб)

Д.м.н., профессор **Д.А. Вологжанин** (СПб)

Д.м.н., профессор **В.Р. Гольцов** (СПб)

Д.м.н., профессор **И.А. Горбачева** (СПб)

Д.м.н., профессор **Н.К. Горшунова** (Курск)

Д.м.н., доцент **С.В. Гречаный** (СПб)

Д.м.н., доцент **М.С. Григорович** (Киров)

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова** (СПб)

Д.м.н., профессор **С.В. Дударенко** (СПб)

Д.м.н., профессор **Е.И. Ермоленко** (СПб)

Д.м.н., профессор **Л.А. Звенигородская** (Москва)

Д.м.н., профессор **Э.В. Земцовский** (СПб)

Рецензируемый

научно-практический журнал

University therapeutic journal
(Университетский
терапевтический вестник)

Основан в 2019 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 2713-1912

eISSN 2713-1920

Ежеквартальное издание

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г.

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Проект-макет: Титова Л.А.

Распространяется по подписке.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел/факс: (812) 295-31-55;

е-mail: tervestnik@mail.ru

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Y.A. Fominikh, MD, PhD (St. Petersburg)

A.V. Shabrov, Prof., MD, PhD, Academician of the Academy of Sciences of Russia (St. Petersburg)

M.M. Galagudza, Prof., MD, PhD, Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia

S.V. Orlov, Prof., MD, PhD, Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Suvorov, Prof., MD, PhD, Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Bogdanov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.V. Vologdina, MD, PhD (St. Petersburg)

D.A. Vologzhanin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

V.R. Gol'tsov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.A. Gorbacheva, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

N.K. Gorshunova, Prof., MD, PhD (Kursk)

S.V. Grechanyy, MD, PhD (St. Petersburg)

M.S. Grigorovich, MD, PhD (Kirov)

M.M. Gurova, MD, PhD (St. Petersburg)

S.V. Dudarenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

E.I. Ermolenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

L.A. Zvenigorodskaya, Prof., MD, PhD (Moscow)

E.V. Zemtsovskiy, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

Статьи просить направлять по адресу:
tervestnik@mail.ru

Address for correspondence:

2, Литовская St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

E-mail: tervestnik@mail.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 11,5.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 36. Подписано в печать 24.03.2021.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «University therapeutic journal» обязательна.

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

Д.м.н., профессор **А.М. Королюк** (СПб)
Д.м.н., профессор **Н.Ю. Коханенко** (СПб)
Д.б.н., профессор **А.В. Лысенко**
(Ростов-на-Дону)
Д.м.н., профессор **В.Н. Марченко** (СПб)
Д.м.н., профессор **С.Н. Мехтиев** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.Н. Минеев** (СПб)
Д.м.н., профессор **И.Б. Михайлов** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.С. Мякотных** (Екатеринбург)
Д.м.н., профессор **В.П. Новикова** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.Г. Обрезан** (СПб)
Д.м.н., доцент **Я.А. Орлова** (Москва)
Д.м.н., профессор **М.А. Осадчук** (Москва)
Д.м.н., профессор **М.Ф. Оsipенко** (Новосибирск)
Д.м.н., доцент **О.А. Осипова** (Белгород)
Д.м.н., проф. **В.Д. Пасечников** (Ставрополь)
Д.м.н., профессор **С.В. Петров** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.О. Поздняк** (Казань)
Д.м.н., профессор **М.О. Ревнова** (СПб)
Д.м.н., профессор **Р.Г. Сайфутдинов** (Казань)
Д.м.н., доцент **А.А. Самсонов** (Москва)
Д.м.н., профессор **Н.Н. Смирнова** (СПб)
Д.м.н., профессор **Л.Н. Сорокина** (СПб)
Д.м.н., профессор **Р.И. Стрюк** (Москва)
Д.м.н., профессор **Г.А. Суслова** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.В. Ткачев** (Ростов-на-Дону)
Д.м.н., профессор **В.И. Трофимов** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.В. Тыренко** (СПб)
Д.м.н., доцент **В.Н. Федорец** (СПб)
Д.м.н. **И.Е. Хорошилов** (СПб)
Д.м.н., профессор **Л.П. Хорошинина** (СПб)
Д.м.н., профессор **Н.Л. Шапорова** (СПб)
Д.м.н., доцент **М.А. Шевяков** (СПб)
Д.м.н. **К.А. Шемеровский** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.Н. Шишкин** (СПб)
Д.м.н., профессор **Ю.В. Шубик** (СПб)
Д.м.н., доцент **О.Б. Щукина** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.С. Эйberman** (Саратов)
Д.м.н., профессор **Р.Р. Бектаева** (Казахстан)
Д.м.н., профессор **С.И. Пиманов** (Белоруссия)
PhD **M. Arumugam** (Дания)
PhD **M. Baldassare** (Италия)
Prof., MD, PhD **M. Leja** (Латвия)
Prof., MD **Y. Niv** (Израиль)
Prof., MD, PhD **A. Lawson** (Швеция)
К.м.н., доцент **Н.В. Барышникова** (СПб)
К.м.н. **А.В. Вовк** (СПб)
К.м.н. **А.С. Галенко** (СПб)
К.м.н. **Д.В. Захаров** (СПб)
К.м.н. **Д.Д. Зотов** (СПб)
К.м.н. **С.В. Иванов** (СПб)
К.м.н., доцент **В.А. Исаков** (СПб)

A.M. Korolyuk, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.Y. Kokhanenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Lysenko, Prof., Dr. of biol. science, PhD
(Rostov-on-Don)
V.N. Marchenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
S.N. Mekhtiev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Mineev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
I.B. Mikhaylov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.S. Myakotnykh, Prof., MD, PhD (Yekaterinburg)
V.P. Novikova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.G. Obrezan, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.A. Orlova, MD, PhD (Moscow)
M.A. Osadchuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
M.F. Osipenko, Prof., MD, PhD (Novosibirsk)
O.A. Osipova, Prof., MD, PhD (Belgorod)
V.D. Pasechnikov, Prof., MD, PhD (Stavropol)
S.V. Petrov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.O. Pozdnyak, Prof., MD, PhD (Kazan)
M.O. Revnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.G. Sayfutdinov, Prof., MD, PhD (Kazan)
A.A. Samsonov, MD, PhD (Moscow)
N.N. Smirnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
L.N. Sorokina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.I. Stryuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
G.A. Suslova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Tkachev, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)
V.I. Trofimov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.V. Tyrenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)
I.E. Khoroshilov, MD, PhD (St. Petersburg)
L.P. Khoroshinina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.L. Shaporova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
M.A. Shevyakov, MD, PhD (St. Petersburg)
K.A. Shemerovskiy, MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.V. Shubik, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
O.B. Shchukina, MD, PhD (St. Petersburg)
A.S. Eyberman, Prof., MD, PhD (Saratov)
R.R. Bektaeva, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)
S.I. Pimanov, MD, PhD (Belarus)
M. Arumugam, PhD (Denmark)
M. Baldassare, PhD (Italy)
M. Leja, PhD (Latvia)
Y. Niv, Prof., MD (Israel)
A. Lawson, Prof., MD, PhD (Sweden)
N.V. Baryshnikova, PhD (St. Petersburg)
A.V. Vovk, PhD (St. Petersburg)
A.S. Galenko, PhD (St. Petersburg)
D.V. Zakharov, PhD (St. Petersburg)
D.D. Zотов, PhD (St. Petersburg)
S.V. Ivanov, PhD (St. Petersburg)
V.A. Isakov, PhD (St. Petersburg)

CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- В.Н. Минеев*
Медицина высокой точности
и бронхиальная астма 5

ОБЗОРЫ

- Ю.П. Успенский, А.М. Шевякова,
М.А. Шевяков, М.В. Бершева*
Клинические и конфликтологические
аспекты функциональных расстройств
пищевода 13
- И.В. Вологдина, Р.М. Жабина,
Д.Н. Майстренко, В.Н. Федорец,
Л.А. Красильникова*
Проблемы кардиотоксичности
у онкологических больных
на этапе проведения химиотерапии 25
- М.И. Медяник,
А.А. Похлебкина,
Е.Б. Мильнер*
Ожирение у детей. Роль желчных кислот
в патофизиологии ожирения 36

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.О. Поздняк,
А.Г. Фатхуллин*
Особенности метаболизма андрогенов при
распространенных заболеваниях у мужчин
репродуктивного возраста 49

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- О.Б. Щукина,
С.В. Иванов,
А.В. Шотик*
Практические рекомендации
для терапевтов по диагностике
и лечению язвенного колита 58

EDITORIAL

- V.N. Mineev*
Precision medicine
and bronchial asthma 5

REVIEWS

- Y.P. Uspenskiy, A.M. Shevyakova,
M.A. Shevyakov, M.V. Bersheva*
Clinical and conflictological
aspects functional disorders
of the esophagus 13
- I.V. Vologdina, R.M. Zhabina,
D.N. Maistrenko, V.N. Fedorets,
L.A. Krasil'nikova*
Cardiotoxicity problems
in cancer patients at the stage
of chemotherapy and radiotherapy 25
- M.I. Medyanik,
A.A. Pokhlebkin,а,
E.B. Milner*
Obesity in children. The role of bile acids
in the pathophysiology of obesity 36

ORIGINAL PAPERS

- A.O. Pozdnyak,
A.G. Fatkhullin*
Features of androgen metabolism
in common diseases
in men of reproductive age 50

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

- O.B. Shchukina,
S.V. Ivanov,
A.V. Shotik*
Practical recommendations
for therapists to diagnose
and treat ulcerative colitis 58

*O.B. Щукина,
С.В. Иванов,
А.В. Шотик*

Практические рекомендации
для терапевтов по диагностике
и лечению болезни Крона 71

*O.B. Shchukina,
S.V. Ivanov,
A.V. Shotik*

Practical recommendations
for therapists to diagnose
and treat Crohn's disease 71

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 86

INFORMATION

Rules for authors 86

УДК 616.248-07+577.2+575.21

МЕДИЦИНА ВЫСОКОЙ ТОЧНОСТИ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

© Валерий Николаевич Минеев

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Валерий Николаевич Минеев — профессор кафедры госпитальной терапии
им. акад. М.В. Черноруцкого. E-mail: vnmineev@mail.ru

Поступила: 27.01.2021

Одобрена: 16.03.2021

Принята к печати: 19.03.2021

РЕЗЮМЕ: Бронхиальная астма — гетерогенное заболевание, имеет множество «лиц», что требует максимально персонализированного подхода к выбору наиболее оптимального лечения. Проблема персонализации и появление термина «прецisionная медицина» — вполне логичное развитие современной медицины, когда появились доступные технологии, основанные на генетической и молекулярной диагностике. Развитие концепции медицины высокой точности привело к появлению новых классификационных критерий и терминов, в том числе термина «эндотип». Рассматриваются номенклатура и ключевые термины точной медицины. Отмечается вклад отечественных ученых в создание классификации бронхиальной астмы: академика РАМН, профессора А.Д. Адо, заслуженного деятеля науки, профессора П.К. Булатова, члена-корреспондента РАН, профессора Г.Б. Федосеева.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: точная медицина; бронхиальная астма; фенотип; эндотип.

PRECISION MEDICINE AND BRONCHIAL ASTHMA

© Valeriy N. Mineev

First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Valeriy N. Mineev — Professor, M.V. Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology. E-mail: vnmineev@mail.ru

Received: 27.01.2021

Revised: 16.03.2021

Accepted: 19.03.2021

SUMMARY: Bronchial asthma is a heterogeneous disease that has many «faces», which requires the most personalized approach to choosing the most optimal treatment. The problem of personalization and the emergence of the term «precision medicine» is a completely logical development of modern medicine, when available technologies based on genetic and molecular diagnostics appeared. The development of the concept of precision medicine has led to the emergence of new classification criteria and terms, including the emergence of the term «endotype». The nomenclature and key terms of precision medicine are considered. The contribution of domestic scientists to the creation of the classification of bronchial asthma is noted: Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, professor A.D. Ado, Honored Scientist, professor P.K. Bulatov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, professor G.B. Fedoseev.

KEYWORDS: precision medicine; bronchial asthma; phenotype; endotype.

*Qui bene interrogat, bene cognoscit;
qui bene cognoscit, bene curat.*

Кто хорошо расспрашивает, хорошо ставит диагноз;
кто хорошо ставит диагноз, хорошо лечит

Бронхиальная астма, как известно, является гетерогенным заболеванием, имеет множество «лиц» [11]. Автор данной статьи — активный апологет клинико-патогенетических вариантов заболевания [10], разработанных член-корреспондентом РАН, профессором Г.Б. Федосеевым. Именно подобный диагностический подход определяет эффективность лечения. В настоящее время такой подход называют персонализированной диагностикой и терапией.

Так, в GINA-2020 (Global Initiative for Asthma-2020) персонализированный подход доминирует как в диагностике, так и в лечении бронхиальной астмы [19].

Проблема персонализации в медицине достаточно интересна с точки зрения «предсказания на основе геномных данных вероятности возникновения того или иного заболевания, диагностики заболевания и выбора тактики лечения с использованием геномных и постгеномных технологий, а также терапевтического лекарственного мониторинга и регенеративных клеточных технологий» и рассмотрена в статье «Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы», опубликованной в журнале «Вестник РАМН» И.И. Дедовым и соавт. [2].

Обратиться к проблеме медицины высокой точности (этот термин появился в последние годы) подтолкнула недавно вышедшая статья с интересным названием «Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases» («Прецизионная медицина и фенотипы, эндотипы, генотипы, региональные типы и терапевтические (лечебные) типы аллергических заболеваний») [17].

Появление термина «прецизионная медицина» — вполне логичное развитие современной медицины, когда появились доступные технологии, основанные на генетической и молекулярной диагностике.

Время от времени задаю студентам вопрос: «Сколько вы знаете болезней или сколько существует болезней в человеческой популяции?» Многие студенты совершенно справедливо называют цифру в 55 тысяч наименований, ссылаясь на новую 11 версию Международной классификации болезней.

Однако некоторые студенты, понимая, что вопрос таит определенный подтекст, не сов-

падающий с прямым ответом, задумываются и выходят на обсуждение проблемы особенностей течения заболевания, его диагностики и лечения у каждого отдельного больного. Сколько людей, столько и болезней, — таково было резюме подобных обсуждений. Так или иначе, мы выходили на обсуждение роли уникального генетического профиля больного человека в формировании и течении заболевания. В этой связи, кстати, интересно упоминание на ряде сайтов, в том числе в материалах Википедии [18], термина «точная медицина», который появился в 2009 г. после случая с двухлетним ребенком, имеющим неясную патологию кишечника, требовавшую множества операций. После секвенирования генома мальчика была обнаружена мутация в гене XIAP (Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром — болезнь Дункана, синдром Пуртильо) — редко встречающаяся форма первичного гемафагоцитарного лимфогистицита. После трансплантации гематопоэтических стволовых клеток мальчик полностью выздоровел. Таким образом, только генетический анализ помог точно диагностировать болезнь и вылечить больного.

Представляет интерес активное обсуждение в литературе различных терминов и соответствующих концепций «персонализированная медицина» и «точная (прецизионная) медицина» [6, 20, 21]. Подробное изложение аргументов в подобной дискуссии не является целью данного обзора, однако следует отметить, что сутью точной медицины [6] является не только изучение генома, но и использование для диагностики огромного объема иной разнoplановой информации от анамнеза жизни, семейного анамнеза, социального положения, экологических условий до состояния микробиоты кишечника. Именно с помощью такой интеграции максимального числа данных о больном достигается точность диагноза.

Подчеркнем, что указанный подход к пониманию концепции точной медицины весьма близок к методологии отечественного клинического, развиваемой в настоящее время, в частности, профессорами Г.Б. Федосеевым и В.И. Трофимовым [13].

Рассматривая концепцию точной медицины с точки зрения бронхиальной астмы, отметим, что наиболее часто встречающиеся ключевые слова — это эндотипы, фенотипы, генотипы, терапевтические типы, биомаркеры. Обязательно добавим также к данным ключевым словам термин «клинико-патогенети-

ческие варианты» (КПВ) бронхиальной астмы, предложенный профессором Г.Б. Федосеевым.

В настоящее время в зарубежной литературе используют менее точные характеристики заболевания — фенотипы бронхиальной астмы. Однако применение классификации бронхиальной астмы на основе клинико-патогенетических вариантов было важнейшим прорывом в астмологии. По Г.Б. Федосееву [8] выделяют 10 клинико-патогенетических вариантов: атопический, инфекционно-зависимый, аутоиммунный, стероидозависимый, дизовариальный, выраженный адренергический дисбаланс, холинергический, нервно-психический, аспириновый, астма физического усилия. Как правило, в начале заболевания в качестве первичного наблюдается атопический или инфекционно-зависимый вариант или их сочетание. В последующем могут присоединяться другие КПВ. Анализ комбинаций выявил наличие 18 сочетаний КПВ у разных больных [12].

Кроме разграничения клинико-патогенетических вариантов отдельно выделяются индивидуальные случаи с различной тяжестью и фазой заболевания [8].

Приходится удивляться тому, как мало было известно о болезни ранее, когда выделяли лишь два варианта: *intrinsic-extrinsic* (эндогенная-экзогенная); атопический инфекционно-аллергический. Тем не менее подчеркивалось принципиальное различие между двумя этими вариантами или, как их ранее называли, формами заболевания — это связь заболевания либо с внешними (аллергенами), либо с внутренними причинами (чаще всего инфекционными). В этом случае необходимо отметить вклад в создание современной по тем временам (1969 г.) классификации бронхиальной астмы профессоров А.Д. Адо и П.К. Булатова.

Несомненно, что разделение больных даже по двум принципиально разным вариантам (аллергический, неаллергический) способствовало повышению эффективности лечения. Так, например, при проведении 2–3 повторных курсов аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) эффективность лечения аллергической бронхиальной астмы достигает 80–90% [11].

Отметим, что АСИТ (ранее метод назывался специфическая гипосенсибилизация) является весьма иллюстративным методом, имеющим более чем 100-летнюю историю, который позволяет индивидуализировать ле-

чение больных с аллергическим вариантом бронхиальной астмы.

Добавим, что при оценке отдаленной эффективности лечения бронхиальной астмы с учетом всех клинико-патогенетических вариантов с применением как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии, хороший и удовлетворительный результат был получен у 90,1% пациентов [11].

Обсуждая два основных варианта бронхиальной астмы (аллергический и инфекционно-зависимый), упомянем, что еще в 1985 г. Г.Б. Федосеевым, С.С. Жихаревым и соавт. высказывалась мысль о том, что эти два первичных клинико-патогенетических варианта являются разными болезнями по конституциональной природе, патогенным агентам внешней среды, клеточным и субклеточным механизмам, причем неаллергический (инфекционно-зависимый) вариант рассматривается как истинно легочная патология, «болезнь органа» [3].

Действительно, эта гипотеза имеет целый ряд доказательств, в том числе с позиции причинности [9] эти варианты рассматриваются в качестве альтернативных, исходя из различий в связях внутренних механизмов (биологических дефектов) и внешнего воздействия (аллергены, инфекционные агенты). Так, если при аллергическом варианте внешние факторы (аллергены) преимущественно разрешающие, то при неаллергическом варианте заболевания внешние агенты (инфекционные) являются этиологическими факторами, которые определяют формирование заболевания.

В Глобальной стратегии по лечению бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020), пересмотренной в 2020 г. (GINA-2020), предлагается выделять пять фенотипов бронхиальной астмы [19]: аллергическая, неаллергическая, с поздним дебютом, с фиксированной обструкцией, при ожирении. Даётся краткая характеристика каждого из них [19]. Как видно из названий фенотипов, а также из их характеристик [19], имеется определенная разнородность критериев классификации, но скорее важно то существенное обстоятельство, что сами авторы Глобальной стратегии [19] подчеркивают, что указанные фенотипы не отражают строго специфический патофизиологический процесс и главное — не отражают реакцию на лечение.

Развитие концепции медицины высокой точности привело к появлению новых клас-

сификационных критериев и терминов, в том числе к появлению термина «эндотип».

Если фенотипом считается совокупность клинических и патофизиологических характеристик (внешние проявления болезни), развивающихся в результате взаимодействия генетических факторов под воздействием окружающей среды, то в понятие эндотипа включаются те ключевые отличительные патофизиологические (патогенетические) механизмы, которые в значительной мере определяют ответ на лечение. В этом смысле клинико-патогенетические варианты, разработанные профессором Г.Б. Федосеевым, можно было бы отнести к эндотипам бронхиальной астмы, так как их установление у каждого конкретного больного целенаправленно ведет к выбору соответствующего лечебного подхода.

Кроме того, патогенетические механизмы, включая молекулярные, лежащие в основе отдельных вариантов, могут обнаруживаться в той или иной степени и при других клинико-патогенетических вариантах.

Тем не менее, если удается выделить конкретный так называемый биологический маркер (биомаркер), который может явиться субстратом или основанием для патогенетической терапии, то это уже позволяет выделить конкретный эндотип [15]. По мнению профессора Б.А. Черняка, «классический вариант, иллюстрирующий эту ситуацию, — атопическая БА с маркером на уровне молекулярной характеристики, когда мы можем назначать омализумаб, или эозинофильная астма, когда имеется повышенный уровень интерлейкина-5 и назначаются антиинтерлейкиновые препараты» [15].

С этой точки зрения интересно рассмотреть выделенный на кафедре госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова так называемый фенотип бронхиальной астмы с «синдромом T-bet» [7]. Напомним, что фактор транскрипции T-bet (TBX21, T-box protein) принадлежит семейству TBX (T-box protein) и играет роль ключевого фактора развития Th1-связанной экспрессии IFN γ . Действие T-bet на Th2 и Th17 вело к превращению этих клеток в Th1-лимфоциты, которые синтезируют IFN γ .

Так, у больных бронхиальной астмой при обоих вариантах заболевания (аллергическом и неаллергическом) выявлено снижение уровня экспрессии T-bet в мононуклеарах периферической крови, однако у ряда больных экспрессия T-bet была высокой (уровень

экспрессии T-bet $>1,0$) [7], причем у этих больных наблюдался симптомокомплекс, названный нами «синдромом повышения T-bet», который включал больных с преимущественно тяжелым течением заболевания. При этом больные нуждались в терапии системными глюкокортикоидами и β_2 -агонистами, не имели отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям, в подавляющем большинстве имели избыточную массу тела и сопутствующую патологию, среди которой ведущее место занимали заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также патология желудочно-кишечного тракта. Данный симптомокомплекс описан как «фенотип бронхиальной астмы» [7], однако с точки зрения существующей терминологии точной медицины этот симптомокомплекс можно расценивать и как эндотип, учитывая наличие лежащего в его основе молекулярного регуляторного механизма (биомаркера). Вполне возможна разработка таргетного лечебного подхода на основе избирательного влияния на экспрессию транскрипционного фактора T-bet, что, во всяком случае, считается вероятным при разработке таргетного лечебного подхода, используя воздействие на фактор T-bet, в частности при аутоиммунном артите [23], подагрическом артите [24].

Вполне естественно, что появление новых эндотипов связано с новыми научными открытиями в астмологии и аллергологии, прежде всего на молекулярном, клеточном и генетическом уровнях.

В задачу данной статьи не входит подробная характеристика и анализ фенотипов и эндотипов бронхиальной астмы, главная цель — это рассмотрение основных таксономических подходов, существующих в настоящее время в астмологии, которые создают базис для эффективного лечения конкретного пациента.

Рассмотрим номенклатуру и ключевые термины точной медицины (табл. 1), которые суммированы в работе «Прецизионная медицина и фенотипы...» [17], упомянутой выше.

Следует отметить, что прецизионное эндотипирование на основе выявления биомаркеров является наиболее перспективным в отношении индивидуального целевого лечения, однако считается, что лечение на этой основе сталкивается при бронхиальной астме с рядом проблем при внедрении в повседневную практику [17].

Подчеркивается, что в настоящее время большая часть исследований эндотипа проводится при тяжелых формах аллергических

Номенклатура и ключевые термины точной медицины в астмологии ([17], с изм.)

Таблица 1

Nomenclature and key terms of precision medicine in asthmology ([17], with changes)

Table 1

Термин	Определение
Фенотип	Групповые определяемые свойства, характеризующие индивидуальные проявления болезни. Обычно используется широкий набор определяемых свойств, который включает: клинические параметры (возраст, пол, раса, начало заболевания, триггеры, симптомы и т.д.); физиологические свойства (проходимость и гиперреактивность верхних и нижних дыхательных путей, режим вентиляции, обоняние, сухость кожи и др.); морфологические особенности (гипертрофия гладких мышц бронхов, шеддинг эпителия, продукция слизи, назальные полипы и т.д.); методы визуализации (толщина бронхов, компьютерная томография пазух); клинически значимые исходы (обострения, снижение функции легких, рецидив полипов носа и т.д.); параметры воспаления (эозинофильное или нейтрофильное воспаление); ответ на лечение (ре-спондер/нереспондер, чувствительный или резистентный к кортикоэстериоидам)
Эндотип	Набор механизмов болезни, объясняющих проявление болезни в группах пациентов. Наиболее частыми эндотипами аллергических заболеваний являются тип 2 и не тип 2; также появились подтип инфламмасом, барьерный подтип, подтип 17 и смешанные типы, такие как тип 2/тип 1 и тип 2/тип 17
Биомаркер	Измеримый биондикатор, связывающий эндотип заболевания с фенотипом
Терапевтический тип (тератип)	Прогнозирование ответа на лечение в зависимости от эндотипа заболевания
Региональный тип (региотип)	Региональные различия между эндотипами, связанные с разными аллергенами и другими факторами окружающей среды
Инфламмасомный эндотип	Подтип иммунного ответа, не относящегося к типу 2, вызванного гиперактивацией пути IL-1 β и TNF- α /NF- κ B. Обычно он не отвечает на стероидную терапию и может сопровождаться инфекциями
Барьерный эндотип	Имеются тяжелые изменения эпителиальной барьерной функции, что ведет к повышению восприимчивости к заболеванию или к развитию тяжелых форм заболевания. Это имеет отношение как к иммунному ответу типа 2, так и к иммунному ответу не типа 2
Терапевтический тип, чувствительный к кортикоэстериоидам	Терапевтический тип, который позволяет определить чувствительность к кортикоэстериоидам в отношении функции легких, ответ на бронходилататоры, чувствительность дыхательных путей, симптоматики, потребность в пероральных стероидах и частоту посещений службы неотложной помощи и госпитализаций
Стратифицированная медицина	Подход, основанный на эндотипе/биомаркерах, который классифицирует людей в подгруппы, различающиеся по их восприимчивости к конкретному заболеванию или ответу на конкретное лечение
Стратификационные биомаркеры	Биомаркеры, которые предназначаются для стадирования заболеваний на основе прогноза или ключевого биологического механизма, тем самым обеспечивая данными так называемую концепцию «обогащения»
«Обогащение» (Enrichment)	Отбор популяции пациентов, в которой успешный эффект вмешательства более вероятен, чем в неотобранный популяции
Прогностическое «обогащение»	Отбор популяции пациентов, в которой с большей вероятностью произойдут события, связанные с заболеванием, такие как обострения, снижение функции органов или смерть

заболеваний [17]. Раннее же эндотипирование пациентов с более легкой степенью тяжести или даже из группы риска может дать больше информации о механизмах болезни. При этом полагают, что на ранних стадиях болезни эндотипы легче дифференцировать, в то время как по мере прогрессирования болезни выделение каждого специфического эндотипа

сложнее [17]. Еще одно важное условие — это устойчивость эндотипа в различных фазах заболевания (обострении, ремиссии).

Любопытно, что среди ряда биомаркеров для эндотипов, которые рассматриваются в работе [17], упоминаются вкусовые рецепторы к горькому вкусу (Tas2R), которые экспрессированы на гладкомышечных клетках

бронхов. Интересно, что плотность этих рецепторов на гладких мышцах человека выше приблизительно в 4 раза, чем плотность β_2 -адренорецепторов, и каждый из них способен вызывать релаксацию гладких мышц бронхов [4]. Рецепторы Tas2R эктопически экспрессированы не только на гладкомышечных клетках бронхов человека, но также и на лимфоцитах, макрофагах, тучных и других клетках воспаления [4].

Предполагают, что в будущем лечение бронхиальной астмы будет дополнено новым классом бронходилататоров — агонистов рецепторов Tas2R, более мощных, чем β_2 -агонисты [22].

Что касается эндотипирования бронхиальной астмы на основе экспрессии эктопических рецепторов Tas2R с точки зрения точной медицины, то к настоящему времени появились некоторые данные для случаев дифференциации аллергического и неаллергического вариантов заболевания при исследовании плазменных уровней рецептора Tas2R38 [5], а также для случаев выявления генетического полиморфизма этого рецептора (AVI/AVI), экспрессированного на подвижных назальных ресничках, что рассматривается в качестве независимого фактора риска для формирования риносинусита, для лечения которого требуется оперативное вмешательство [16].

В передовой статье «В поисках истины: что такое бронхиальная астма?» в журнале «Пульмонология» профессор Г.Б. Федосеев и соавт. (2015) [14] подчеркивают, что по обобщенным данным различных авторов даже при применении современных методов лечения добиться контроля над течением бронхиальной астмы удается лишь у $\leq 50\%$ больных, низка эффективность лечения больных с тяжелым течением заболевания. При этом одним из главных направлений повышения эффективности лечения называется учет индивидуальных фенотипических, эндотипических особенностей заболевания [14].

Рассматривая организацию помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации, профессор С.Н. Авдеев и соавт. (2020) [1] также подчеркивают, что определение фенотипа для пациентов с заболеванием с тяжелым течением «является обязательным условием перед назначением генно-инженерных биологических препаратов, поскольку ответ на лекарственную терапию во многом зависит от

фенотипа, что позволяет персонализировано подходить к выбору наиболее оптимальной опции для лечения».

Написание статьи сопровождалось поисками во всем бесконечном многообразии проявлений такого заболевания, как бронхиальная астма, ее наиболее характерных индивидуальных признаков, на которые можно опереться во врачевании больных, однако думается, что, несмотря на изумляющие научные достижения в астмологии, врачевание остается и наукой, и искусством.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Волкова О.А., Демко И.В., Игнатова Г.Л., Лещенко И.В., Канукова Н.А., Куделя Л.М., Невзорова В.А., Недашковская Н.Г., Уханова О.П., Шульженко Л.В., Фассахов Р.С. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии. Терапевтический архив. 2020; 92 (2): 119–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000555.
2. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник РАМН. 2012; (12): 4–12. DOI: 10.15690/vramn.v67i12.474.
3. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрano-рецепторной патологии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005; (3): 68–85.
4. Минеев В.Н., Кузикова А.А., Нёма М.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу при бронхиальной астме. Медицинский академический журнал. 2017; 17(2): 105–10.
5. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу сыворотки крови при бронхиальной астме (гипотеза). Пульмонология. 2017; 27(5): 567–72.
6. Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Перфильев А.В., Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Фатхутдинов И.Р., Мусиенко С.В., Никогосов Д.А., Жегулина И.О., Бавыкина Л.Г., Потешкин Ю.Е. От персонализированной к точной медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13(1): 69–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79>.
7. Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Еремеева А.В., Нёма М.А. Фенотип бронхиальной астмы с синдромом T-bet. Медицинская иммунология. 2020; 22(1): 181–6. DOI: 10.15789/1563-0625-TSB-1874.
8. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. Л.: 1ЛМИ им. акад. И.П. Павлова; 1982.

9. Федосеев Г.Б., Батагов С.Я., Минеев В.Н., Немцов В.И. Проблемы причинности во внутренней патологии. Терапевтический архив. 1987; (10): 136–40.
10. Федосеев Г.Б., Минеев В.Н. Современная концепция диагностики и лечения бронхиальной астмы. Врач. дело. 1992; (6): 13–20.
11. Федосеев Г.Б., ред., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. СПб.: Нордмединдат; 2011.
12. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Многоликая бронхиальная астма. Росс. аллергол. журн. 2010; (1): 40–53.
13. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Отечественный клиницизм и его применение. Клин. мед. 2016; 94 (9): 705–10. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-705-710.
14. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А., Филиппова Н.А., Крякунов К.Н. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? Пульмонология. 2015; 25(1): 5–18. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18>.
15. Эндотипы и фенотипы астмы — от алгоритма обследования до подбора терапии. Медицинский совет. 2015; (4): 8–18.
16. Adappa N.D., Zhang Z., Palmer J.N. Kennedy D.W., Doghramji L., Lysenko A., Reed D.R., Scott T., Zhao N.W., Owens D., Lee R.J., Cohen N.A. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. Int. Forum Allergy Rhinol. 2014; 4(1): 3–7. DOI: 10.1002/ alr.21253.
17. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. J Clin Invest. 2019; 129(4): 1493–1503. DOI: 10.1172/JCI124611.
18. Available at: ru.wikipedia.org/wiki/Точная_медицина
19. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org.
20. Juengst E., McGowan M.L., Fishman J.R., Settersten R.A., JR. From «Personalized» to «Precision» Medicine: The Ethical and Social Implications of Rhetorical Reform in Genomic Medicine. Hastings Cent Rep. 2016; 46(5): 21–33. DOI: 10.1002/hast.614.
21. Juengst E.T., McGowan M.L. AMA J Ethics. 2018; 20(9): E881–90. Why Does the Shift from «Personalized Medicine» to «Precision Health» and «Wellness Genomics» Matter? DOI: 10.1001/ama.jethics.2018.881.
22. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter Taste Receptors for Asthma Therapeutics. Front. Physiol. 2019; 10: 884. DOI: 10.3389/fphys.2019.00884.
23. Wang J., Fathman J.W., Lugo-Villarino G., Scimone L., von Andrian U., Dorfman D.M., Glimcher L.H. Transcription factor T-bet regulates inflammatory arthritis through its function in dendritic cells. J. Clin. Invest. 2006; 116(2): 414–21. DOI: 10.1172/JCI26631.
24. Yang Q.B., He Y.L., Zhang Q.B., Mi Q.S., Zhou J.G. Downregulation of Transcription Factor T-Bet as a Protective Strategy in Monosodium Urate-Induced Gouty Inflammation. Front Immunol. 2019; 10: 1199. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01199.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Volkova O.A., Demko I.V., Ignatova G.L., Leshchenko I.V., Kanukova N.A., Kudelya L.M., Nevzorova V.A., Nedashkovskaya N.G., Uhanova O.P., Shul'zhenko L.V., Fassahov R.S. Organizaciya pomoshchi pacientam s tyazheloj bronhial'noj astmoj v razlichnyh sub»ektah Rossijskoj Federacii. Ot endotipov i fenotipov bronhial'noj astmy k personalizirovannomu vyboru terapii. [Organization of care for patients with severe bronchial asthma in various constituent entities of the Russian Federation. From endotypes and phenotypes of bronchial asthma to personalized therapy choices]. Terapevticheskij arhiv. 2020; 92 (2): 119–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000555. (in Russian).
2. Dedov I.I., Tyul'pakov A.N., Chekhonin V.P., Baklaušev V.P., Archakov A.I., Moshkovskij S.A. Personalizirovannaya medicina: sovremennoe sostoyanie i perspektivy. [Personalized medicine: current state and prospects]. Vestnik RAMN. 2012; (12): 4–12. DOI: 10.15690/vramn.v67i12.474. (in Russian).
3. Mineev V.N. Koncepciya bronhial'noj astmy kak membrano-receptornoj patologii. [The concept of bronchial asthma as a membrane-receptor pathology]. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2005; (3): 68–85. (in Russian).
4. Mineev V.N., Kuzikova A.A., Nyoma M.A. Vкусовые рецепторы к гор'кому вкусу при бронхиальной астме. [Taste receptors for bitter taste in bronchial asthma]. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2017; 17(2): 105–10. (in Russian).
5. Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. Vкусовые рецепторы к гор'кому вкусу сыворотки крови при бронхиальной астме (гипотеза). [Taste receptors for the bitter taste of blood serum in bronchial asthma (hypothesis)]. Pul'monologiya. 2017; 27(5): 567–72. (in Russian).
6. Raskina K.V., Martynova E.Y., Perfil'ev A.V., Sychev D.A., Shuev G.N., Fatkhutdinov I.R., Musienko S.V., Nikogosov D.A., Zhegulina I.O., Bavykina L.G., Poteshkin Y.E. From Personalized to Precision Medicine. [From personalized to precision medicine]. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017; 13(1): 69–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79>. (in Russian).
7. Sorokina L.N., Mineev V.N., Eremeeva A.V., Nyoma M.A. T-bet syndrome-associated bronchial asthma

- phenotype. [The phenotype of bronchial asthma with T-bet syndrome]. Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya. 2020; 22(1): 181–6. DOI: 10.15789/1563-0625-TSB-1874. (in Russian).
8. Fedoseev G.B. Sovremennoe predstavlenie o prichinah vozniknoveniya, osobennostyah techeniya i lecheniya bronhial'noj astmy. [Modern understanding of the causes, features of the course and treatment of bronchial asthma]. Aktovaya rech'. L.: 1LMI im. akad. I.P. Pavlova; 1982. (in Russian).
 9. Fedoseev G.B., Batagov S. Ya., Mineev V.N., Nemtsov V.I. Problemy prichinnosti vo vnutrennej patologii. [Problems of causality in internal pathology]. Terapevticheskij arhiv. 1987; (10): 136–40. (in Russian).
 10. Fedoseev G.B., Mineev V.N. Sovremennaya koncepciya diagnostiki i lecheniya bronhial'noj astmy. [The modern concept of diagnostics and treatment of bronchial asthma]. Vrach.delo. 1992; (6): 13–20. (in Russian).
 11. Fedoseev G.B., ed., Trofimov V.I., Petrova M.A. Mnogolikaya bronhial'naya astma, diagnostika, lechenie i profilaktika. [The many-sided bronchial asthma, diagnosis, treatment and prevention]. St. Petersburg: Nord-medizdat Publ.; 2011. (in Russian).
 12. Fedoseev G.B., Trofimov V.I. Mnogolikaya bronhial'naya astma. [The many faces of bronchial asthma]. Ross. allergol. zhurn. 2010; (1): 40–53. (in Russian).
 13. Fedoseev G.B., Trofimov V.I. Domestic clinicism and its application. [Domestic clinical practice and its application]. Klin. med. 2016; 94(9): 705–10. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-705-710. (in Russian).
 14. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shaporova N.L., Aleksandrin V.A., Filippova N.A., Kryakunov K.N. Searching the truth: what is bronchial asthma? [In search of truth: what is bronchial asthma?] Pulmonologiya. 2015; 25(1): 5–18. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18>. (in Russian).
 15. Endotipy i fenotipy astmy — ot algoritma obsledovaniya do podbora terapii. [Endotypes and phenotypes of asthma — from the examination algorithm to the selection of therapy]. Medicinskij sovet. 2015; (4): 8–18. (in Russian).
 16. Adappa N.D., Zhang Z., Palmer J.N. Kennedy D.W., Doghramji L., Lysenko A., Reed D.R., Scott T., Zhao N.W., Owens D., Lee R.J., Cohen N.A. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. Int. Forum Allergy Rhinol. 2014; 4(1): 3–7. DOI: 10.1002/arr.21253.
 17. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. J Clin Invest. 2019; 129(4): 1493–1503. DOI: 10.1172/JCI124611.
 18. Available at: ru.wikipedia.org/wiki/Tochnaya_medicina.
 19. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org.
 20. Juengst E., McGowan M.L., Fishman J.R., Settersten R.A., JR. From «Personalized» to «Precision» Medicine: The Ethical and Social Implications of Rhetorical Reform in Genomic Medicine. Hastings Cent Rep. 2016; 46(5): 21–33. DOI: 10.1002/hast.614.
 21. Juengst E.T., McGowan M.L. AMA J. Ethics. 2018; 20(9): E881–90. Why Does the Shift from «Personalized Medicine» to «Precision Health» and «Wellness Genomics» Matter? DOI: 10.1001/ama.jethics.2018.881.
 22. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter Taste Receptors for Asthma Therapeutics. Front. Physiol. 2019; 10: 884. DOI: 10.3389/fphys.2019.00884.
 23. Wang J., Fathman J.W., Lugo-Villarino G., Scimone L., von Andrian U., Dorfman D.M., Glimcher L.H. Transcription factor T-bet regulates inflammatory arthritis through its function in dendritic cells. J. Clin. Invest. 2006; 116(2): 414–21. DOI: 10.1172/JCI26631.
 24. Yang Q.B., He Y.L., Zhang Q.B., Mi Q.S., Zhou J.G. Downregulation of Transcription Factor T-Bet as a Protective Strategy in Monosodium Urate-Induced Gouty Inflammation. Front. Immunol. 2019; 10: 1199. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01199.

УДК 616.3-008.1+159.92+378.1+611.32-611.34

КЛИНИЧЕСКИЕ И КОНФЛИКТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВОДА

© Юрий Павлович Успенский¹, Ангелина Михайловна Шевякова²,
Михаил Александрович Шевяков³, Мария Владимировна Бершева³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Санкт-Петербургский гуманитарный университет профсоюзов. 192238, Санкт-Петербург, ул. Фучика, д. 15

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Контактная информация: Ангелина Михайловна Шевякова — преподаватель кафедры конфликтологии
E-mail: a.m.shevyaкова@mail.ru

Поступила: 29.01.2021

Одобрена: 10.03.2021

Принята к печати: 22.03.2021

РЕЗЮМЕ: Функциональные расстройства пищевода являются конфликтогенными заболеваниями в силу особенностей возникновения и протекания, зачастую формирующихся у пациента недоверие к рекомендациям врача-гастроэнтеролога. Деструктивно завершенные конфликты с пациентом могут повлечь за собой проблемы психологического, общественно-го и правового характера. Конфликтологическая компетентность врача-гастроэнтеролога и владение переговорными техниками повышает вероятность конструктивного разрешения противоречий. В статье описываются психологические причины конфликтного поведения пациента, понимание которых позволяет правильно интерпретировать его высказывания и сформулировать ответ, способствующий устраниению противоречий. В статье также приведены способы аргументации, конструктивного реагирования на конфликтогенные высказывания и способы профилактики конфликтного поведения пациента. Кроме того, проанализированы примеры конфликтных высказываний врача и приведены более конструктивные альтернативы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональные расстройства пищевода; конфликт; конфликтологическая компетентность; врач; пациент.

CLINICAL AND CONFLICTOLOGICAL ASPECTS FUNCTIONAL DISORDERS OF THE ESOPHAGUS

© Yuri P. Uspenskiy¹, Angelina M. Shevyakova², Mikhail A. Shevyakov³, Maria V. Bersheva³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Saint-Petersburg Humanitarian University of Trade Unions. 192238, Saint-Petersburg, str. Fucik, 15

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41

Contact information: Angelina M. Shevyakova — Lecturer at the Department of Conflictology
E-mail: a.m.shevyaкова@mail.ru

Received: 29.01.2021

Revised: 10.03.2021

Accepted: 22.03.2021

SUMMARY: Functional disorders of the esophagus are conflictogenic diseases due to the peculiarities of the onset and course, which often form the patient's distrust of the recommendations of a gastroenterologist. Destructively completed conflicts with the patient

can lead to psychological, social and legal problems. Conflictological competence of a gastroenterologist and mastery of negotiation techniques increase the likelihood of constructive resolution of contradictions. The article describes the psychological reasons for the patient's conflicting behavior, the understanding of which allows one to correctly interpret his statements and formulate an answer that helps to eliminate contradictions. The article also provides ways of argumentation, constructive response to conflictogenic statements and methods of preventing the patient's conflictual behavior. In addition, examples of the doctor's conflicting statements are analyzed and more constructive alternatives are given.

KEYWORDS: functional disorders of the esophagus; conflict; conflictological competence; doctor; patient.

Функциональные расстройства пищевода (ФРП) — это группа идиопатических первичных нарушений моторики (дискинезий) пищевода без признаков его структурного и/или метаболического поражения [2, 6, 10].

Как и другие функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, ФРП характеризуются тремя основными чертами.

1. С патогенетических позиций представляют собой нарушения функционирования оси мозг–желудочно-кишечный тракт и часто сочетаются с другими функциональными расстройствами, например с функциональной диспепсией, функциональным билиарным расстройством или синдромом раздраженного кишечника.
2. С диагностических позиций ФРП требуют полного исключения других поражений, например рефлюксных, злокачественных, инфекционных, иммунозависимых.
3. Собственно ФРП определенно не приводят к инвалидности или смерти, однако неопределенны в прогнозе излечения.

В актуальной версии Международной классификации болезней ФРП предложено документировать либо как «К22.4 Дискинезия пищевода», либо «К22.9 Болезнь пищевода неуточненная». В практике гастроэнтеролога диагноз ФРП — результат большой диагностической работы, исключающей гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, новообразование пищевода, инфекционный эзофагит (кандидозный, туберкулезный, вирусный), иммунозависимый эзофагит (эозинофильный, лимфоцитарный, болезнь Крона пищевода и др.), дивертикулы, инородное тело пищевода и другие структурные и метаболические болезни пищевода.

Согласно Римским критериям IV пересмотра, в настоящее время группа ФРП представлена следующими пятью заболеваниями:

1. Функциональная боль в груди.
2. Функциональная изжога.

3. Гиперсенситивный (гиперчувствительный) пищевод.
4. Ком в горле («глобус»).
5. Функциональная дисфагия.

В клинической практике врачу наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику между неэрозивной рефлюксной болезнью, гиперсенситивным пищеводом и функциональной изжогой. Говоря о патогенетических отличиях данных состояний, следует отметить, что в случае классической неэрозивной рефлюксной болезни у пациента имеются патологические забросы как кислого, так и щелочного содержимого желудка в пищевод, которые чаще сопровождаются изжогой. Под гиперсенситивным пищеводом понимают состояние, когда у пациента отсутствует патологическая экспозиция желудочного содержимого в пищеводе, а ощущение изжоги возникает при попадании в пищевод рефлюката с pH от 4 до 7, которого в норме здоровый человек не ощущает. При функциональной изжоге у пациента также отсутствует патологическая экспозиция желудочного содержимого в пищеводе, при этом чувство изжоги не ассоциировано с гастроэзофагеальным рефлюксом, но возникает при проглатывании слюны, пищевого комка, при перистальтике пищевода [9].

В Римских критериях IV о диагностических критериях гиперсенситивного пищевода говорится, что у пациента должны присутствовать все нижеперечисленные признаки:

- 1) ретростернальный дискомфорт, включая изжогу и/или загрудинную боль;
- 2) нормальная эндоскопическая картина и доказанное отсутствие эозинофильного эзофагита;
- 3) отсутствие больших эзофагеальных моторных расстройств (ахалазия кардии, обструкция пищевода, диффузный эзофагеальный спазм, пищевод типа «jackhammer» — «отбойный молоток»)

или других перистальтических нарушений;

- 4) наличие ассоциации изжоги и гастроэзофагеального рефлюкса (преимущественно с pH >4) на фоне нормальной экспозиции желудочного болюса в пищеводе, регистрируемого при проведении pH-метрии и pH-импедансометрии; при этом позитивная динамика в ответ на антисекреторную терапию не исключает диагноз.

Кроме того, симптомы должны присутствовать по меньшей мере 2 раза в неделю в течение последних 3 месяцев при дебюте за 6 месяцев до постановки диагноза.

В контексте разговора о конфликтогенности функциональных расстройств примечательно, что «ком в пищеводе» в истории медицины известен также как «глобус истерикus».

В Римских критериях IV приводятся следующие диагностические критерии функциональной изжоги: клинические проявления должны присутствовать по меньшей мере 2 раза в неделю в течение последних 3 месяцев при дебюте за 6 месяцев до постановки диагноза. У пациента также должны присутствовать все нижеперечисленные симптомы:

- 1) жжение за грудиной и/или ретростернальная боль;
- 2) отсутствие позитивной клинической динамики при проведении оптимальной антисекреторной терапии;
- 3) отсутствие доказательств того, что кислый и/или некислый гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) ассоциирован с клиническими проявлениями заболевания по данным pH-импедансометрии или у пациента имеется эозинофильный эзофагит;
- 4) отсутствие больших эзофагеальных моторных расстройств (ахалазия кардии, обструкция пищевода, диффузный эзофагеальный спазм, пищевод типа «jackhammer»), других перистальтических нарушений.

Исследования с применением эндоскопии и 24-часовой pH-импедансометрии демонстрируют, что функциональный генез выявляется у 10–40% пациентов с изжогой [7, 14].

Клинически функциональная изжога характеризуется тем, что чаще возникает в дневное время, может провоцироваться определенными продуктами питания, наклонами туловища, горизонтальным положением и физическими упражнениями. Среди пациентов с функциональной изжогой преобладают жен-

щины, у них достоверно чаще встречаются другие функциональные расстройства: пост-прандиальный дистресс-синдром, тошнота, рвота, синдром раздраженного кишечника. Отмечено, что пациенты с функциональной изжогой достоверно чаще испытывают хронический стресс, страдают расстройствами тревожного или депрессивного характера, что может приводить к извращенному восприятию процессов, происходящих в пищеводе.

Для проведения дифференциальной диагностики между пациентами с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ФРП основным методом является 24-часовая pH-импедансометрия. Известно, что несмотря на высокую эффективность ингибиторов Н⁺,К⁺-АТФазы у пациентов с классической гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью эти препараты практически неэффективны при применении у пациентов с ФРП. Психотерапия расценивается как потенциально успешный метод лечения ФРП [2]. Успех также могут принести препараты, уменьшающие висцеральную гиперчувствительность, в частности антидепрессанты [13].

По сравнению с некоторыми заболеваниями, исключенными при диагностике (например, новообразования пищевода), диагноз ФРП может рассматриваться как наименее опасный для здоровья пациента. Врач-гастроэнтеролог склонен ожидать позитивной реакции пациента, облегчения или благодарности и готовится к диалогу, исходя из этих ожиданий. Однако вопреки ожиданиям врача-гастроэнтеролога, сообщение пациенту о диагнозе зачастую становится поводом для возникновения конфликта. Наличие конфликта может выражаться в недоверии к врачу и проведенной диагностике, подозрении в невнимательном отношении или равнодушии, ненадлежащем оказании медицинской помощи.

С чем связано подобное развитие ситуации?

1. Обманутые ожидания. Оценка любого события производится человеком с опорой в том числе на его ожидания. Пациент, переживая болезненный опыт, связанный с описанными выше симптомами, строит ошибочные ожидания, которые касаются гастроэнтерологического лечения.

2. Диагноз исключения и обесценивающие высказывания врача. ФРП диагностируется по принципу исключения других заболеваний. Для коммуникации в системе «врач–пациент» такой принцип потенциально конфликтогенен, так как пациент, уверенный в наличии у него заболевания гастроэнтерологического профиля,

может истолковать диагноз ФРП как обесценивание своего состояния и сделать вывод о нерезультативной диагностике, ненадлежащем оказании медицинской помощи, некомпетентности врача.

3. Психологические факторы. Влияние на развитие ФРП таких психологических факторов как тревога, депрессия, эмоциональные стрессовые события, психотравмирующие события и иных, подтверждается зарубежными и отечественными исследователями. При ФРП наблюдаются астенизация, слабость и утомляемость, сниженный фон настроения. В ситуации стресса у больных ФРП чаще возникают боли. Психофизиологическая реакция у больных ФРП также зачастую связана с психотравмирующими ситуациями, произошедшими в детстве. Психологические нарушения изменяют переживание болезни и формируют болезненное поведение [1, 8].

Таким образом, психосоциальные факторы в развитии ФРП занимают одно из центральных мест и значимо влияют на процесс лечения. Ситуация отрицания пациентом указанных факторов как возможной причины заболевания может стать не только точкой развития конфликта между пациентом и врачом-гастроэнтерологом, но и постоянно эскалировать его.

4. Защита пациентом статуса «больного». Пациент, который осознанно или бессознательно стремится защитить свой статус «больного», будет сопротивляться предлагаемому лечению и рекомендациям врача.

5. Недостаточное и неэффективное информирование пациента. Если врач передает пациенту неполную, искаженную информацию, не дает достаточных разъяснений, это может в перспективе привести к конфликту, потому что пациент не видит полной картины своей ситуации в рамках предлагаемых диагностики и лечения.

6. Недостаточность аргументации врача с точки зрения пациента. Проблема аргументации в речи врача связана с противоречием: врач в общении с пациентом зачастую придерживается рациональной схемы, используя фактические и логические аргументы, в то время как пациент, находящийся под влиянием своего эмоционального состояния и, возможно, психологического или психического расстройства, к подобному типу аргументации может быть не склонен.

Остановимся подробнее на перечисленных причинах возникновения конфликтов при диагностике ФРП и способах работы с ними.

ОБМАНУТЫЕ ОЖИДАНИЯ

Причина конфликтогенности диагностики ФРП на приеме гастроэнтеролога заключается в несоответствии слов врача ожиданиям пациента.

Пример

Врач: Ваш диагноз не связан с профилем гастроэнтерологии.

Пациент: Как это не связан? А как же боли и ком в пищеводе?

Профилактика подобных ситуаций заключается в осознанном участии врача в формировании ожиданий. Для того чтобы сформировать конструктивные ожидания пациента, врачу необходимо:

- 1) выделить формирование ожиданий в отдельную задачу при первом приеме пациента, уделить этому время и внимание;
- 2) иметь представления о базовых ожиданиях пациента.

Находясь на приеме врача, пациент с гастроэнтерологическими клиническими проявлениями ожидает:

- симптомы, причиняющие боль и дискомфорт, окажутся следствием важной проблемы;
- причина симптомов — сама проблема (то есть заболевание) — будет найдена;
- именно врач-гастроэнтеролог решит проблему;
- после «гастроэнтерологического» курса лечения симптомы исчезнут.

Пациент оценивает работу врача исходя из ее соответствия своим ожиданиям. Эти ожидания также подкрепляются расходами пациента на консультации гастроэнтеролога и назначаемые им исследования.

В целях профилактики конфликта изначальные ожидания пациента должны быть скорректированы и дополнены. Для того чтобы снять излишнюю тревогу пациента, необходимо создать у него ощущение предсказуемости будущего. С пациентом важно обсудить план диагностики и возможные причины его симптомов, в том числе обязательно причину психосоматического характера — ФРП. Также необходимо доступно объяснить пациенту, что основанием для диагностики ФРП является исключение других диагнозов. Для повышения доверия к методу исключения врачу следует перечислить пациенту возможные диагнозы и подчеркнуть, что других объяснений медицина не предполагает.

Пример неправильного высказывания: Нужно провести исследования, найдем причину и вылечим вас.

Пример правильных высказываний: Существует около двадцати возможных причин вашего самочувствия, и мы проверим их все. В ряде случаев причиной является проблема психосоматического характера, не связанная с заболеванием пищевода. В таком случае потребуется участие специалиста психоневрологического профиля. Но к этому пути можно будет обратиться только в том случае, если все другие варианты будут исключены. Я сделаю все, что от меня зависит, включая направление Вас к другим специалистам, чья помощь может потребоваться в процессе диагностики и лечения.

Таким образом, ожидания пациента будут дополнены следующими пунктами:

- существует ограниченный перечень возможных заболеваний, которые можно диагностировать в Вашем случае, и каждое из них можно проверить;
- возможно, проблема носит не гастроэнтерологический, а психосоматический характер;
- возможно, для выздоровления и устранения симптомов потребуется участие специалистов психоневрологического профиля.

Важно учитывать, что корректировать ожидания необходимо до начала проведения исследований: позднее скорректировать их будет сложнее, а вероятность конфликта в этом случае возрастет.

В случае диагностики у пациента ФРП необходимо дать ему рекомендации, соответствующие проблеме и ее оценке, например направить его на продолжение лечения у психотерапевта.

Пример

Врач: Ваше заболевание имеет психосоматическую природу.

Пациент: Что же мне теперь делать?

Неправильный ответ врача: Перестаньте попусту волноваться и обращать внимание на всякие мелочи...

Правильный ответ врача: Необходимо повысить устойчивость Вашей нервной системы к стрессу. Я дам Вам направление к своему коллеге, психотерапевту, и он продолжит нашу работу. Главное, что стало ясно, в чем заключается решение проблемы.

При направлении пациента к специалисту психоневрологического профиля необходимо подчеркнуть, что результат обращения к га-

строэнтерологу достигнут — поставлен верный диагноз и исключены другие возможные заболевания.

ДИАГНОЗ ИСКЛЮЧЕНИЯ И ОБЕСЦЕНИВАЮЩИЕ ВЫСКАЗЫВАНИЯ ВРАЧА

Диагноз ФРП и приведенные врачом факты о природе ФРП могут противоречить ощущениям пациента, то есть происходит столкновение эмпирического опыта пациента и описательной модели врача.

Пример конфликтной ситуации

Пациент: Что же со мной происходит, раз все исследования ничего не показывают?

Неправильный ответ врача: У Вас ничего серьезного, просто нарушение функции пищевода.

Пациент: Но ведь я же чувствую, что у меня проблемы, мне больно и ком в пищеводе.

Неправильный ответ врача: Это ложные ощущения, Вам все это кажется. Можете быть спокойны, у Вас ничего серьезного.

Пациент: Как это ложные? Я же чувствую — мне больно. Я только страдаю, а Вы «ничего серьезного!» Вы просто не хотите меня лечить. Так я в жалобе и напишу!

Подобные высказывания врача являются примером обесценивания, во-первых, ощущений пациента, во-вторых, оценки пациентом своего состояния. С позиции врача-гастроэнтеролога, «проблемой» является гастроэнтерологический диагноз. Вместе с тем сами по себе ощущения пациента, снижающие качество его жизни, его беспокойство за здоровье и сами психоневрологические причины также являются самостоятельной серьезной проблемой.

В связи с этим важно, чтобы врач благовременно информировал пациента в полном объеме, не искалажил информацию.

Пример

Неправильное высказывание врача: У Вас ФРП. Я здесь ничем помочь не могу. Вы не мой пациент. Это не наш профиль.

Правильное высказывание врача: У Вас ФРП. Как мы и обсуждали с Вами ранее, потребуется помочь специалиста психоневрологического профиля. Я дам Вам направление...

Раскрывая пациенту психоневрологическую составляющую его состояния, врачу-гастроэнтерологу необходимо с особой внимательностью относиться к выбору формулировок и выражений.

Пример конфликтной ситуации

Пациентка: Что же это за «ком» у меня в пищеводе?

Неправильный ответ врача: Ничего серьезного, пустяковые спазмы пищевода, просто «глобус истерикус».

Пациентка: Вы только что назвали меня истеричкой? Я напишу жалобу и Вы за это ответите!

Правильный ответ врача: Это серьезный сигнал нервной системы. К этому сигналу необходимо прислушаться! Вам необходимо обратить внимание на свое психоэмоциональное состояние, оно влияет на Ваше здоровье в целом.

Солидарность врача-гастроэнтеролога с оценкой своего состояния пациентом и уважение к его субъективным ощущениям поможет установить между ними доверительные профессиональные отношения. При некорректном выборе врачом выражений его слова могут быть истолкованы как обесценивание восприятия пациента, его ощущений, выводов и позиции.

На состояние пациента и его конфликтный настрой также могут повлиять реплики врача, расцененные как обесценивающие. Негативно может быть воспринята пациентом даже обличенная в доброжелательную и этикетную форму реплика врача.

Пример

Неправильное высказывание врача: Вы зря волнуетесь! У Вас ничего серьезного нет.

Исходя из риторических целей врача, таких фраз как «Не волнуйтесь», «Не переживайте» и подобных, в разговоре с пациентом следует избегать, так как они могут иметь слабый эффект воздействия, будучи восприняты пациентом формально, либо могут вызвать раздражение, будучи оценены как проявление равнодушия и незаинтересованности к проблеме пациента.

Напротив, такие фразы как «Позвольте, я развею Ваши сомнения...», «Попробую Вас успокоить...», «Должен Вас обрадовать, это не...», «Есть хорошие новости, это не...» выражают эмпатию со стороны врача и способствуют укреплению доверия со стороны пациента. Важной частью высказывания также является интонация и невербальное поведение. В работе с пациентом врачу следует придерживаться спокойных интонаций и вместе с тем выражать заинтересованность и вовлеченность.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

При ФРП наблюдаются астенизация, слабость и утомляемость, сниженный фон на-

строения. В ситуации стресса у больных ФРП чаще возникают боли. Психофизиологическая реакция у больных ФРП также зачастую связана с психотравмирующими ситуациями, произошедшими в детстве. Психологические нарушения изменяют переживание болезни и формируют болезненное поведение [8].

Таким образом, психосоциальные факторы в развитии ФРП занимают одно из центральных мест и значимо влияют на процесс лечения. Ситуация отрицания пациентом указанных факторов как возможной причины заболевания может стать не только точкой развития конфликта между пациентом и врачом-гастроэнтерологом, но и постоянно эскалировать его.

Представление о наличии заболевания может являться важным элементом системы представлений пациента о себе и своей жизни. Убежденность в заболевании может быть своеобразным проявлением защитных механизмов психики. Защитные механизмы — это формы бессознательной психической активности, направленные на устранение психологического дискомфорта, неприятных переживаний, возникающих при угрозе самоуважению или целостности личности. Защитные механизмы личности искажают тревожащие аспекты реальности, устраниют их из сознания или снижают остроту их переживания, позволяя человеку сохранить важные для его позитивной и непротиворечивой идентичности представления о себе, окружающих людях и мире [1, 3].

В данном контексте истинность представления пациента о наличии у него серьезного заболевания не имеет решающего значения, гораздо важнее его функциональность или «вторичная выгода болезни» — комплекс преимуществ, получаемых заболевшим как от самого факта наличия расстройства, так и от его проявлений. Подобная выгода способствует закреплению болезни и сопротивлению лечению.

Приведем примеры проявления функциональности представления пациента о наличии заболевания.

- Необходимость заниматься здоровьем может отвлекать личность от других жизненных проблем, решить которые в данный момент он не может или не хочет.
- Серьезный диагноз может подкреплять роль жертвы, принятой личностью в своей социальной группе с той или иной сознательной или бессознательной целью

(например, получение заботы или внимания в семье или на работе).

- Наличие заболевания может служить оправданием для событий, оцениваемых личностью как жизненные неудачи и т.д.

Если представление о наличии заболевания является для пациента функциональным, он может почувствовать необходимость защитить его и воспринять позицию врача враждебно. Во избежание этого врачу следует проявить солидарность в оценке состояния пациента как проблемного и требующего помощи. Оценка серьезности должна быть перенесена с одного предмета на другой, не утратив при этом самой серьезности.

Пример

Правильное высказывание врача: Несмотря на то что ФРП не требует «гастроэнтерологического» лечения, к нему необходимо отнестись со всей серьезностью. Ощущения, на которые вы жалуетесь, — это проблема сама по себе, их быть не должно. Это очень серьезный сигнал нервной системы! Ваш организм не справляется со стрессовыми нагрузками, которые Вам пришлось испытать в последнее время. Необходимо повысить устойчивость Вашей нервной системы к стрессу.

ЗАЩИТА ПАЦИЕНТОМ СТАТУСА «БОЛЬНОГО»

Отношения врача и пациента в целом и в особенности отношения врача и пациента с ФРП — это взаимно властные отношения. Врач является проводником дисциплинарной власти по отношению к пациенту: осуществляет контроль и вводит ограничения. Пациент стремится отстоять свою позицию и взгляд на течение болезни и сопротивляется.

Для достижения цели «выздоровления» посредством обращения к специалисту пациент вынужден и готов отчуждать часть своей свободы и жертвовать ею. Вместе с тем переживание этого процесса с неизбежностью вызывает и сопротивление, и отрицательные эмоции и чувства, оказывающие прямое влияние на коммуникацию с врачом. В этой области лежит противоречие, заключающееся в потребности пациента болеть, знать о наличии у него серьезного заболевания и одновременно желать «выздоровления», но такого, которое в рамках лечения носит характер отдаленной или вовсе недостижимой цели. Врач, выступающий с позиции логики и здравого смысла, привносит разлад в систему взаимодействия пациента и его болезни, он тот,

кто в глазах пациента стремится не столько уничтожить болезнь, сколько отнять ее.

Такой характер отношений врача и пациента присущ им по природе и изначально несет в себе конфликтогенный потенциал. В работе «Психиатрическая власть» М. Фуко так описывает природу властных отношений между врачом и пациентом: «Истерик — это ведь тот, кто говорит: благодаря мне и только мне все, что ты со мной делаешь, — помещаешь в больницу, прописываешь лекарства и т.д., — действительно является медицинской практикой; предоставляя тебе симптомы, я назначаю тебя врачом. Таким образом, под сверх властью врача обнаруживается сверх власть больного» [12].

НЕДОСТАТОЧНОЕ И НЕЭФФЕКТИВНОЕ ИНФОРМИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТА

Важным аспектом выстраивания отношений с пациентом является качественное и достаточное информирование его о ходе работы.

Искаженная, неясная, малодоступная информация о заболевании, поступающая от врача, обладает конфликтогенным потенциалом.

Пример

Неправильные высказывания врача: ФРП — сложное заболевание, гастроэнтерология здесь бессильна. Вам нужен другой специалист, желательно психотерапевт.

У Вас не подтвердилось «гастроэнтерологическое» заболевание, я Вам помочь больше ничем не могу. Всего доброго!

Правильное высказывание врача: Итак, тесты показали, что у Вас нет собственно гастроэнтерологического заболевания, а значит — это ФРП, причина которого коренится в области, связанной с Вашим психоэмоциональным состоянием.

Врачу необходимо следовать принципу полноты информирования, то есть уведомить пациента о том, что его диагноз сложен в определении, что его ждет ряд тестов, что каждая ошибка — это не отрицательный факт в диагностике, а часть пути к поиску верного ответа. И, наконец, сообщить, что высокая вероятность необходимости обращения к специалисту психоневрологического профиля, без которого лечение не будет полным, а значит — не будет достигнут необходимый эффект. Новость о том, что причина болезни носит психосоматический характер, не должна стать для пациента неожиданной. Подобному исходу следует занять свое место в ряду

предполагаемых вариантов, описанных врачом.

Если психосоматическая составляющая заболевания описана врачом некорректно, это может вызвать сомнения пациента в компетентности врача, а также может быть воспринято пациентом как оскорбление.

Пример

Неправильное высказывание врача: У Вас проблемы психического характера, отсюда и ком в пищеводе / Вам бы психотерапевту показаться / А Вы психиатра посещаете? / А в психоневрологическом диспансере на учте состоите?

Правильное высказывание врача: ФРП — сложное заболевание и имеет психоневрологическую природу. В связи с этим без помощи специалиста соответствующего профиля здесь не обойтись. Я должен уточнить, обращались ли Вы ранее к психологу ли психотерапевту по каким-либо вопросам?

Если врач-гастроэнтеролог при помощи вопросов выявил потребность пациента обратиться к специалисту психоневрологического профиля, то он может поддержать и одобрить желание пациента, оценив его как целесообразное и по возможности рекомендовав ему конкретного коллегу психоневрологического профиля.

Пример

Правильное высказывание врача: Вы сильно устаете и в Вашей жизни много стрессов. Я должен уточнить, принимали ли Вы в связи с этим седативные препараты, может быть, обращались к психотерапевту?

Правильное высказывание врача: Вы очень заботитесь о своем здоровье, посещаете специалистов разного профиля. Обращались ли Вы когда-нибудь за консультацией к психотерапевту, психологу, неврологу?

В случае, если после всех назначенных врачом-гастроэнтерологом исследований пациент настаивает на дополнительной диагностике, врачу следует расценивать это как запрос на дополнительную информацию. Врачу следует внимательно отнестись к потребности пациента в дополнительной информации и уточнить запрос.

Пример

Пациент: А я знаю, что у меня в пищеводе что-то засело (опухоль, игла, рыбья кость, паразит, кандидоз)! Я хочу, чтобы Вы назначили мне дополнительное, более качественное и глубокое обследование!

Неправильный ответ врача: Это типично для ФРП и больше тут просто нечего исследовать.

Правильный ответ врача: Понимаю, Вы хотите узнать причину. Вы прошли... (кратко перечислить проведенные обследования и тесты). Какое обследование, на Ваш взгляд, еще необходимо?

Пациент: Это Вы должны сказать, какие обследования мне еще сделать, чтобы разобраться в причинах моего страдания!

Врач: Для постановки правильного диагноза достаточно тех исследований, которые были проведены. К тому же, план исследований полностью соответствует стандартам диагностики. Но важно, чтобы и Вы были убеждены в том, что все делаете верно. О чем еще нам необходимо поговорить, чтобы Вы почувствовали себя уверенно? Может быть, я могу больше рассказать о связи ФРП и ваших ощущений?

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АРГУМЕНТАЦИИ ВРАЧА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПАЦИЕНТА

В общении врача и пациента с ФРП почти всегда возникает дискуссия, спор или даже конфликт, что происходит из-за разницы выдвигаемых тезисов, демонстрирующих столкновение разных точек зрения на предмет.

Пример

Врач: Ваша болезнь имеет психосоматический характер.

Пациент: Нет. Я знаю, что это опухоль.

Когда несовместимость тезисов неизбежна, мы вынуждены сделать выбор, ограничивающий область применения одного из тезисов [15]. В диалоге врача и пациента выбор можно сделать в пользу того, который будет подкреплен более убедительно. Целью аргументации обеих сторон становится нестина, но убеждение оппонента, посредством чего и может быть достигнуто согласие.

Чтобы быть убедительным, врач может применять риторику персуазивного характера. Персуазивность — лингвистический термин, обозначающий в том числе функционально-прагматические характеристики, реализующие способ воздействия адресанта на ментальную сферу реципиента (мнения и оценки) с целью регулирования его поведения в интересах адресанта [5]. Иными словами, под персуазивностью понимается целенаправленный выбор речевых приемов ради убеждения.

В персуазивной риторике есть опасность перейти к манипулированию, то есть к попытке изменить позицию пациента при помощи скрытой тактики в интересах врача. Безусловно, манипулятивные стратегии поведения

неприемлемы в общении с пациентом, так как их использование неэтично. Обоснованное обвинение врача в нарушении этики может закономерно привести к жалобе на врача и медицинское учреждение.

Вместе с тем врач может применить уместные и корректные стратегии воздействия на пациента в рамках диалога, прибегая к аргументам ценностного и даже эмоционального порядка в зависимости от его оценки личностных особенностей и настроя пациента:

Применение персузивной риторики требует от врача пристального внимания к выбору формулировок и ведению беседы, так как не логические и не фактические аргументы носят преимущественно субъективный характер, а потому сложно доказуемы. Проблема использования ценностных позиций в рамках аргументации заключается в сложности их обоснования, так как в этом случае мы всегда имеем дело со столкновением двух субъективных представлений, а аргументы всякий раз необходимо подбирать индивидуально.

Согласно мнению Ch. Perelman, «изменение аудитории влечет за собой изменение вида аргументации и, если целью всякой аргументации является эффективное воздействие на умы, то для того, чтобы аргументация была убедительной, мы должны не упускать из виду свойства этих умов» [15].

В случае работы с пациентами с ФРП врачу требуется убедить пациента в пользе, справедливости и целесообразности своих рекомендаций, прийти к согласию. Выделяют два класса объектов согласия:

- 1) реальные (включают в себя факты, истины и презумпции);
- 2) предпочтительные (включают ценности и предпочтения аудитории) [15].

Данные объекты согласия соотносятся также с типами аудитории. Реальные объекты согласия обладают объективностью и могут быть убедительны для «универсальной» аудитории. Однако, как было сказано ранее, объективный логичный аргумент, будучи сам по себе достаточным, может войти в противоречие с субъективными представлениями и восприятием конкретного собеседника и не выполнить свою функцию убеждения.

Достижение согласия будет зависеть от оценки качества аргументации врача пациентом, а не от того, что сам врач считает доказательным. Построение врачом аргументации будет обременено поиском конкретных ценностных представлений пациента, которых он придерживается.

Несмотря на видимое доминирование пациента в дискуссии, целью врача не может стать следование субъективным убеждениям пациента. В рамках системы персузивной коммуникации существуют частные стратегии, направленные на раскрытие конкретного замысла адресанта. В коммуникации врача и пациента они также могут быть направлены на прояснение позиции пациента и достижение согласия.

Согласно мнению С.С. Мартемяновой [5], «частные стратегии подразделяются на три блока: 1) актуализация проблемы, представленная ценностной стратегией, микрозадача которой состоит в том, чтобы убедить в существующем положении вещей с помощью средств оценки и апелляциями к ценностям адресата; 2) информирование о событиях (рациональная стратегия), микрозадача — логически объяснить суть происходящего так, чтобы вызвать интерес читателя, побудить к размышлению и принятию сообщаемого; 3) формулирование преимуществ данной точки зрения с помощью эмоционально окрашенных стилистических приемов (эмоциональная стратегия), т.е. задать нужный настрой, сформировать желание согласиться с автором».

Разберем все три стратегии на примере высказываний врача в диалоге с пациентом с ФРП.

1. Актуализация проблемы

Пример правильного высказывания врача: Вы испытываете боль в груди, неприятные ощущения в пищеводе, а все тесты показывают, что Вы здоровы. Жить в привычном ритме, смирившись с таким положением вещей, нельзя.

Неприемлемо будет актуализировать проблему для пациента посредством преувеличения рисков, запугивания, давления, осуждения и других высказываний, содержащихverbальное насилие, дискриминацию и т.д.

Пример неправильного высказывания врача: Если Вы не будете слушать, что Вам говорят, Вы не выздоровеете никогда!

2. Информирование о событиях

Врач раскрывает пациенту суть и смысл ситуации, связанной с болезнью и ее лечением, а также побуждает пациента к самоанализу и повышению осознанности.

В русле применения данной стратегии врач может использовать практику сократического диалога. Сократический диалог — это философская практика, представляющая собой диалог, в ходе которого один из собеседников

седников задает другому вопросы, направленные на последовательное раскрытие предмета их беседы и выяснения истинной позиции второго собеседника относительно заданного предмета. Эта практика широко используется в различных областях (психиатрия, юриспруденция, медиация, психологическое и философское консультирование и т.д.).

Представляемая методика рассчитана на использование и развитие трех базовых компетенций мышления: идентификация и контекстуализация, то есть расчленение проблемной ситуации на ряд связанных проблем, а также обнаружение их социальных, культурных, языковых и других предпосылок (контекстов); проблематизация, то есть распознавание глубинных когнитивных противоречий (антиномий), лежащих в основе той или иной проблемы; концептуализация, то есть вербализация обнаруженных проблем, подыскание адекватных словесных формулировок, способных корректно описать проблему и, тем самым, наметить пути ее решения [4].

Приведем принципы сократического диалога применительно к общению врача и пациента.

- Выслушивать пациента, быть внимательным к его аргументам и мотивам, проявляя уважение к его позиции.
- Задавать вопросы, опираясь на полученные от пациента данные.

Пример правильных высказываний врача: Вы испытываете дискомфорт во время или после переживания стрессовой ситуации?

- Направлять речь пациента, следуя формально-логическим принципам. Так, например, для того чтобы достичь ясности, нужно строго следить не только за содержанием ответов пациента, выявляя противоречия, но и за их формой: на закрытые вопросы пациенту необходимо отвечать однозначно (да / нет / не знаю), на открытые пациент может дать развернутый ответ. Задача врача — корректно побуждать пациента отвечать определенным образом, не давая уходить в невнятные и уклончивые ответы, пытаясь скрыть информацию и т.д.

Сократический диалог способствует структурированию диалога с пациентом, повышению уровня осознанности, активизации мышления.

Пример правильного высказывания врача: Итак, Вы говорили, что постоянно испытыва

ете стресс на работе и дома. Замечаете ли Вы, что это отрицательно влияет на Ваше здоровье?

3. Формулирование преимуществ данной точки зрения

Зачастую пациенту важно не только понять правоту врача, но и увидеть в его рекомендациях какие-то преимущества для себя. Задача врача — продемонстрировать плюсы предлагаемых им рекомендаций максимально полно и всесторонне.

Примеры правильных высказываний врача: Визиты к психотерапевту приносят эффективные результаты при работе с Вашим заболеванием.

Работа с психотерапевтом позволяет пациенту гармонизировать его жизнедеятельность, что имеет прямую связь с состоянием здоровья.

Выбирая обратиться или нет к психотерапевту, Вы выбираете из путей возможного выздоровления, с одной стороны, и постоянного купирования симптомов болезни, вызванной психологическими аспектами, с другой. Ко второму пути всегда можно вернуться. Первый я советую Вам попробовать.

Обращаясь к психотерапевту, Вы приобретете новую важную информацию об истинных причинах Вашего заболевания и о том, как с ним можно справиться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сообщение пациенту о диагнозе ФРП является конфликтогенной ситуацией в практике врача-гастроэнтеролога и требует от него особого внимания. Высокая вероятность возникновения конфликта связано с различными факторами, происходящими из особенностей диагноза, психологических факторов, влияющих на состояние пациента, его ожиданий и т.д.

В целях выстраивания конструктивных и бесконфликтных отношений врачу-гастроэнтерологу следует четко осознавать цели взаимодействия с пациентом с ФРП, среди которых:

- доступно информировать пациента об особенностях диагноза;
- эффективно аргументировать свою позицию и рекомендации;
- своевременно сформировать ожидания пациента, акцентировав внимание на том, что заболевание может носить психоневрологический характер;

- корректно направить пациента на продолжение лечения у специалиста психо-неврологического профиля.

Для реализации этих целей врачу необходимо владеть коммуникативными и риторическими навыками и конфликтологической компетентностью.

Если конфликт с пациентом перейдет в активную фазу, для всех участников оказания медицинской помощи могут наступить негативные последствия.

Для пациента — это стресс, трата времени, закрепление негативного опыта взаимодействия с медицинским учреждением.

Для врача и медицинского учреждения — это стресс, трата времени, репутационный и, возможно, финансовый ущерб.

В случае утраты контроля над самостоятельным урегулированием конфликта и в целях предотвращения негативных последствий любая сторона конфликта может обратиться к процедуре медиации.

Медиация — альтернативный способ урегулирования споров, происходящих из гражданских правоотношений с участием компетентного посредника. Медиация регламентируется Федеральным законом «Об альтернативной процедуре урегулирования споров с участием посредника (процедуре медиации)» от 27.07.2010 г. № 193-ФЗ [11]. Медиация проводится на основании принципов конфиденциальности, добровольности, равноправия сторон и нейтральности медиатора.

В рамках процедуры медиации специалист поможет сторонам преодолеть коммуникативные проблемы, проанализировать ситуацию, перейти от позиций к истинным интересам и выработать предложения по добровольному урегулированию спора. Роль медиатора будет заключаться в структурировании коммуникации между конфликтующими сторонами, соблюдении порядка работы и помощи в выработке предложений. Все решения в рамках медиации принимают стороны самостоятельно и добровольно и несут ответственность за них.

Результатом процедуры медиации будет медиативное соглашение, подписанное обеими сторонами конфликта. Медиативное соглашение, достигнутое при содействии профессионального посредника, соответствует таким критериям, как реалистичность, исполнимость, ограниченность во времени. В рамках подготовки соглашения сторонами также обсуждаются санкции за невыполнение добровольно взятых обязательств. Медиативное

соглашение исполняется сторонами в добровольном порядке. Вместе с тем по желанию сторон исполнение медиативного соглашения можно сделать обязательным: в случае нотариального удостоверения медиативное соглашение имеет силу исполнительного документа в соответствии со ст. 12 ч. 5 Федерального закона «Об альтернативной процедуре урегулирования споров с участием посредника (процедуре медиации)» [11].

Медиация — это возможность профессионально разрешить конфликт с соблюдением строгой конфиденциальности: избежать возможных жалоб, судебных разбирательств, психологического и финансового ущерба. Организовать процедуру медиации можно, обратившись к медиатору в вашем городе или в профессиональное объединение медиаторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверин В.А., Виленская Г.А., Дандарова Ж.К. и др. Психология человека от рождения до смерти. Младенчество, детство, юность, взросłość, старость. Сер. Психологическая энциклопедия. СПб.; 2002.
2. Козлова Н.М. Воспалительные и невоспалительные заболевания пищевода. Учебное пособие. ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава. Иркутск: ИГМ; 2013.
3. Константинов А.В. Защитные механизмы личности. Большая российская энциклопедия. М.; 2008; 10: 310–11.
4. Макаров А.И. Социализирующая функция философских практик (на примере метода сократического диалога). Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 7: Философия. Социология и социальные технологии. 2012; 3 (18): 121–5.
5. Мартемянова С.С. Аргументация и стратегии пересуазивности в речевом жанре «дискуссия». Известия Волгоградского государственного педагогического университета. 2013; 9 (84): 41–5.
6. Мирошников Б.И., Белый Г.А. Повреждения пищевода. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1998; 157(6): 68–71.
7. Пермякова Е., Карпеева Ю., Невская Е. Методы выявления заболеваний пищевода у пациентов в разном возрасте. Медицина: теория и практика. 2020; 5(1): 102–11.
8. Рыкова С.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональные расстройства пищевода в практике врача первичного звена с позиций V московских соглашений. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 6(106): 78–84.
9. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Симптом изжоги в свете Римских критерий IV. РМЖ. 2017; 10: 691–6.

10. Успенский Ю., Петренко Ю., Гулунов З. и др. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с метаболическим синдромом. Медицина: теория и практика. 2017; 2(2): 14–20.
11. Федеральный закон «Об альтернативной процедуре урегулирования споров с участием посредника (процедуре медиации)» от 27.07.2010 г. № 193-ФЗ. СПС Консультант Плюс.
12. Фуко М. Психиатрическая власть: Курс лекций, прочитанных в Колледже да Франс в 1973–1974 учебном году. СПб.: Наука; 2007.
13. Blaga T.S., Dumitrescu D., Galmiche J-P., S.B. des Varannes Functional heartburn: clinical characteristics and outcome Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 25: 282–90. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835b108f.
14. Quigley E.M. Nonerosive reflux disease, functional heartburn and gastroesophageal reflux disease; insights into pathophysiology and clinical presentation. Chin. J. Dig. Dis. 2006; 7: 186–90. DOI: 10.1111/j.1443-9573.2006.00266.x.
15. Perelman Ch., Olbrechts-Tyteca L. The New Rhetoric: A Treatise on Argumentation. Transl. by J. Wilkinson, P. Weaver. Notre Dame, IN, Uni. of Notre Dame Press. 1971.

REFERENCES

1. Averin V.A., Vilenskaya G.A., Dandarova Zh.K. i dr. Psihologiya cheloveka ot rozhdeniya do smerti. Mladchestvo, detstvo, yunost', vzroslost', starost'. [Human psychology from birth to death. Infancy, childhood, youth, adulthood, old age]. Ser. Psihologicheskaya enciklopediya. Sankt-Peterburg; 2002. (in Russian).
2. Kozlova N.M. Vospalitel'nye i nevospalitel'nye zabolevaniya pishchevoda: uchebnoe posobie. [Inflammatory and non-inflammatory diseases of the esophagus]. GBOU VPO IGMU Minzdrava. Irkutsk: IGM Publ.; 2013. (in Russian).
3. Konstantinov A.V. Zashchitnye mekhanizmy lichnosti. [Personal defense mechanisms]. Bol'shaya rossiskaya enciklopediya. Moscow; 2008; 10: 310–11. (in Russian).
4. Makarov A.I. Socializiruyushchaya funkciya filosofskikh praktik (na primere metoda sokraticheskogo dialoga). [The socialization and philosophical practice (method socratic dialogue)] Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 7: Filosofiya. Sociologiya i social'nye tekhnologii. 2012; 3(18): 121–5. (in Russian).
5. Martemyanova S.S. Argumentaciya i strategii persuazivnosti v rechevom zhanre «diskussiya». [Argumentation and strategies of personality in «discussion»]. Izvestiya Volgogradskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. 2013; 9(84): 41–5. (in Russian).
6. Miroshnikov B.I., Belyj G.A. Povrezhdeniya pishchevoda. [Damage to the esophagus]. Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 1998; 157(6): 68–71. (in Russian).
7. Permyakova E., Karpeeva Yu., Nevskaya E. Metody vyvayleniya zabolevanij pishchevoda u pacientov v raznom vozraste [Methods for detecting esophageal diseases in patients at different ages]. Medicina: teoriya i praktika. 2020; 5(1): 102–11. (in Russian).
8. Rykova S.M. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezni i funktsional'nye rasstrojstva pishchevoda v praktike vracha pervichnogo zvena s pozicij V moskovskikh soglashenij. [Gastroesophageal reflux disease and functional esophageal disorders in practice primary care physicians from the point v moscow agreement]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014; 6 (106): 78–84. (in Russian).
9. Simanenkov V.I., Tihonov S.V., Lishchuk N.B. Simptom izzhogi v svete Rimskikh kriteriev IV [The symptom of heartburn in the light of the Roman criteria IV]. RMZH (Russian Medical Journal). 2017; 10: 691–6. (in Russian).
10. Uspenskij Yu., Petrenko YU., Gulunov Z., i dr. Osnobennosti techeniya gastroezofageal'noj reflyuksnoj bolezni u lic s metabolicheskim sindromom [Features of the course of gastroesophageal reflux disease in individuals with metabolic syndrome]. Medicina: teoriya i praktika. 2017; 2(2): 14–20. (in Russian).
11. Federal'nyj zakon «Ob al'ternativnoj procedure uregulirovaniya sporov s uchastiem posrednika (procedure mediacii)» ot 27.07.2010; N 193-FZ. [Federal Law «On an alternative procedure for resolving disputes with the participation of a mediator (mediation procedure)»]. SPC Konsultant-plus. (in Russian).
12. Fuko M. Psihiatriceskaya vlast': Kurs lekcij, prochitannyh v Kolledzh da Frans v 1973–1974 uchebnom godu. [The Psychiatric Power: lecture course given at the college da France 1973–1974]. St. Petersburg: Nauka Publ. 2007. (in Russian).
13. Blaga T.S., Dumitrescu D., Galmiche J-P., S.B. des Varannes Functional heartburn: clinical characteristics and outcome Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 25: 282–90. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835b108f.
14. Quigley E.M. Nonerosive reflux disease, functional heartburn and gastroesophageal reflux disease; insights into pathophysiology and clinical presentation. Chin. J. Dig. Dis. 2006; 7: 186–90. DOI: 10.1111/j.1443-9573.2006.00266.x.
15. Perelman Ch., Olbrechts-Tyteca L. The New Rhetoric: A Treatise on Argumentation. Transl. by J. Wilkinson, P. Weaver. Notre Dame, IN, Uni. of Notre Dame Press, 1971.

ПРОБЛЕМЫ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ЭТАПЕ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

© Ирина Владиславовна Вологдина¹, Разифа Мидхатовна Жабина¹,
Дмитрий Николаевич Майстренко¹, Виктор Николаевич Федорец²,
Лариса Анатольевна Красильникова¹

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова.
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии.
E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Поступила: 17.01.2021

Одобрена: 12.03.2021

Принята к печати: 19.03.2021

РЕЗЮМЕ: Ранняя диагностика и появление новых методов хирургического лечения и химиотерапии привело к значительному увеличению безрецидивного периода и продолжительности жизни онкологических больных. Применение лучевой терапии и многих современных противоопухолевых препаратов связано с развитием сердечно-сосудистых осложнений, которые способствуют значительному повышению летальности больных. В обзорной статье представлены актуальные сведения о факторах риска, связанных как с применением противоопухолевых препаратов, так и с клиническими особенностями пациентов. Представлен обзор данных литературы с описанием вариантов кардиоваскулярных осложнений. Сформулированы вопросы, требующие дальнейшего изучения для выработки оптимальных методов ведения данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противораковая терапия; факторы риска; кардиоваскулярные осложнения; кардиотоксичность.

CARDIOTOXICITY PROBLEMS IN CANCER PATIENTS AT THE STAGE OF CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY

© Irina V. Vologdina¹, Razifa M. Zhabina¹, Dmitrij N. Maistrenko¹,
Victor N. Fedorets², Larisa A. Krasil'nikova¹

¹ A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies. 197758, Saint-Petersburg,
Pesochny, Leningradskaya str., 70

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Victor N. Fedorets — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy.
E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Received: 17.01.2021

Revised: 12.03.2021

Accepted: 19.03.2021

SUMMARY: Early diagnosis and the emergence of new methods of surgical treatment and chemoradiotherapy led to a significant increase in the relapse-free period and life expectancy of cancer patients. The use of radiation therapy and many modern antitumor drugs is associated with the development of cardiovascular complications, which contributes to a significant increase in the mortality of patients. The review article presents current information on risk factors associated with both the use of antitumor drugs and the clinical characteristics of patients. A review of the literature data describing the variants of cardiovascular complications is presented. Questions that require further study to develop optimal management methods for this category of patients are formulated.

KEYWORDS: cancer therapy; risk factors; cardiovascular complications; cardiotoxicity.

Применение современных высокочувствительных технологий для ранней диагностики злокачественных новообразований, внедрение современных методов хирургического лечения и химиолучевой терапии (ХЛТ) привело к значительному увеличению безрецидивного периода и продолжительности жизни у онкологических больных [7, 8, 10, 17]. Одновременно с этим лечение онкологических заболеваний с помощью ХЛТ нередко имеет серьезные осложнения со стороны других органов и систем. Кардиотоксичность рассматривается в настоящее время в качестве наиболее опасного побочного эффекта ХЛТ, поскольку осложнения, которые она вызывает, способствуют значительному повышению летальности больных [3, 4, 11, 19, 38, 39]. Возникает ситуация, когда при успешном лечении основного заболевания появляется вероятность развития кардиомиопатии токсического характера или лучевого поражения сердца, а зачастую и оба состояния, что нередко оказывается причиной не только снижения качества жизни больных, но и уменьшения ее продолжительности [39]. Термин «кардиотоксичность» включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой у онкологических больных на фоне ХЛТ и после проведенного лечения [20]. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений — одно из приоритетных направлений. Своевременное выявление повреждения миокарда является решающим, поскольку это может способствовать вовремя начатому лечению и предупреждению развития поздних осложнений противоопухолевой терапии. Как показали результаты исследования D. Cardinale (2010), если на ранних сроках назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и бета-блокаторов привело к полному восстановлению сердечной функции у 64% пациенток с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью, то через 6 месяцев эффект от кардиопротекторной терапии практически отсутствовал [18]. По мнению большинства авторов, назначение терапии для предупреждения и лечения кардиотоксичности необходимо начинать как можно раньше. Тем не менее доказанные профилактические стратегии по предупреждению кардиоваскулярных осложнений у таких больных во всем мире, по-видимому, недостаточно используются, а традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний не учитываются. В настоящее время проблема кардиотоксич-

ности вызывает большой интерес как среди кардиологов, так и среди онкологов. Опубликовано большое количество работ, посвященных данной проблеме [11, 18–20, 23, 25, 27, 32, 38, 39]. В 2020 г. изданы Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии для онкологов [20]. Европейским обществом кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) в 2016 г. опубликовано позиционное письмо, посвященное теме кардиоваскулярных осложнений у онкологических больных [39]. Несмотря на это европейское кардиологическое сообщество и Российское кардиологическое общество не считают возможным издание рекомендаций по кардиотоксичности в связи с недостаточной доказательной базой. В России в настоящее время отдельные вопросы рассматриваются в рекомендациях по профилактике неинфекционных заболеваний, хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии [12, 37]. В данном обзоре обобщены литературные данные, касающиеся проблемных аспектов оценки факторов риска, вариантов течения кардиоваскулярных осложнений и мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы у онкологических больных на этапе проведения химиолучевой терапии.

В отечественной и зарубежной литературе последних лет большое внимание уделяется факторам риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у онкологических больных. Во многих случаях эти факторы определяют персонализированный подход, а именно объем возможного лечения по поводу онкологического заболевания у конкретного пациента. Факторы риска, от которых зависит развитие осложнений вследствие кардиотоксичности, связывают как с клиническими особенностями пациента, так и с проводимым противоопухолевым лечением. К клиническим особенностям относятся возраст, наличие сердечно-сосудистых факторов риска, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, предшествующая лучевая терапия на органы средостения [5, 39]. К проводимому противоопухолевому лечению относятся тип препарата, доза, введенная во время каждого цикла, кумулятивная доза, режим введения. В настоящее время при оценке кардиотоксичности наибольшее значение из существующих факторов риска придается имеющейся у пациента кардиоваскулярной патологии, применению кардиотоксичных методов лечения на предыдущих этапах, наличию других факторов риска [1, 6, 9, 27]. Некото-

рые психосоциальные аспекты также являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и у онкологических больных. К их числу относятся низкий социально-экономический статус, острый и хронический стресс, тревожные и депрессивные расстройства. Кардиологические и онкологические заболевания представляют собой разные по степени стрессогенности ситуации: заболевания сердечно-сосудистой системы воспринимаются большей частью больных как более контролируемые при помощи фармакотерапии благодаря развитой структуре терапевтических и реабилитационных мероприятий. Онкологические заболевания, несмотря на развитие медицинской науки и

совершенствование медицинских технологий, воспринимаются современным обществом как более угрожающие жизни человека по сравнению с другими хроническими заболеваниями, в том числе сердечно-сосудистыми [14]. В европейских странах в настоящее время широко цитируется целесообразность использования в практическом здравоохранении шкалы балльной оценки риска, предложенной J. Herrmann и соавт. (2014). Данная шкала отличается простотой и доступностью, может использоваться в любом лечебном учреждении соответствующего профиля [23]. Таблица проста в использовании, результаты могут применяться в разработке персонифицированного подхода к обследованию и лечению с целью

Таблица 1

Оценка уровней риска кардиотоксичности у онкологических больных
(адаптировано из Herrmann J. et al., 2014)

Риск, связанный с противоопухолевым лечением	Риск, связанный с пациентом
<ul style="list-style-type: none"> Высокий риск — 4 балла: антрациклины, циклофосфан, ифосфамид, клофарабин, герцептин. Промежуточный — 2 балла: доцетаксел, пертузумаб, сунитиб, сорафенид. Низкий — 1 балл: бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб. Отсутствие риска — 0 баллов: этопозид, ритуксимаб, талидомид 	<p>Каждый из перечисленных факторов — 1 балл:</p> <ul style="list-style-type: none"> кардиомиопатия или хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца/эквивалент (заболевания периферических сосудов); <ul style="list-style-type: none"> артериальная гипертензия; сахарный диабет; предшествующее лечение антрациклинами; предшествующая или одновременная лучевая терапия; возраст <15 или >65 лет; женский пол

Уровень риска — сумма баллов всех рисков: >6 — очень высокий; 5–6 — высокий; 3–4 — промежуточный; 1–2 — низкий; 0 — очень низкий



Рис. 1. Варианты кардиоваскулярных осложнений у онкологических больных [39]. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДМ — дисфункция миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; ЛГ — легочная гипертензия

предупреждения кардиотоксичности. Наиболее высокий риск у больных, набравших более 6 баллов, при нулевом результате риск отсутствует (табл. 1). При использовании таблицы следует суммировать риск, связанный с противоопухолевым лечением, с риском, связанным с самим пациентом.

Эксперты Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) выделяют 9 основных категорий сердечно-сосудистых осложнений противораковой терапии у онкологических больных (рис. 1).

ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Наиболее серьезными кардиоваскулярными осложнениями противоопухолевого лечения, приводящими к необратимым последствиям и росту смертности больных, являются дисфункция миокарда и сердечная недостаточность. В отечественной и зарубежной литературе выделяют два «классических» типа кардиотоксичности: I тип — необратимая, в основном связана с применением антрациклинов (чаще всего доксорубицина, поэтому нередко ее называют «доксорубициновой кардиотоксичностью»); II тип — обратимая, примером которой является поражение сердца, развивающееся при применении трастузумаба (герцептина). Следует отметить, что такое деление условно, так как в значительной степени результат зависит от того, насколько рано выявлены изменения и начато лечение кардиоваскулярных осложнений.

Чрезвычайно важны совместные усилия врачей, участвующих в лечении онкологиче-

ских больных, в предупреждении развития кардиоваскулярных осложнений без ущерба лечению рака, чтобы максимально улучшить общий результат лечения пациента [35]. Кардиотоксичность определяется при уменьшении фракции выброса (ФВ) левого желудочка более чем на 10% или до уровня ниже 53% (ниже нормального референсного значения для 2D ЭхоКГ). Это снижение должно быть подтверждено повторными измерениями через 2–3 недели после первого исследования, выявившего начальное снижение ФВ левого желудочка. Для динамического наблюдения в условиях реальной клинической практики за пациентами помимо трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) применяется определение глобальной продольной деформации (GLS) (табл. 2) [2, 13, 32].

Также используются лабораторные показатели: предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и высокочувствительный тропонин I (Hs TrI) [27]. Для раннего выявления субклинической дисфункции оптимальным параметром является глобальная продольная деформация. Снижение GLS более 15% от исходного значения принято считать значимым, а менее 8% — незначимым снижением [34]. Согласно современным представлениям, динамическое наблюдение за такими больными следует проводить в соответствии с уровнем риска кардиотоксичности. Эти показатели в настоящее время широко используются в европейских странах. На территории Российской Федерации в настоящее время применение этих показателей не является обязательным, несмотря на их высо-

Таблица 2

Динамический контроль за пациентами в зависимости от риска кардиотоксичности
(адаптировано из Herrmann J. et al., 2014)

Риск	Обследование	Дополнительно (не носит обязательный характер)
Очень высокий	TTE+GLS перед началом лечения и перед каждым циклом, в конце лечения, через 3, 6, 12 месяцев	ЭКГ, сTn, ТТЕ во время химиотерапии
Высокий	TTE+GLS каждые 3 цикла, в конце, через 3, 6, 12 месяцев	ЭКГ, сTn, ТТЕ во время химиотерапии
Промежуточный	TTE+GLS в середине и в конце лечения, через 3, 6 месяцев	ЭКГ, сTn, ТТЕ в середине лечения
Низкий	TTE+GLS и/или ЭКГ, сTn в конце лечения	Нет
Очень низкий	Нет	Нет

Примечание: ЭКГ — электрокардиография; ТТЕ — трансторакальная эхокардиография; GLS — продольная деформация; сTn — высокочувствительный тропонин I.

Таблица 3

Рекомендации по лечению в зависимости от риска кардиотоксичности
(адаптировано из Herrmann J. et al., 2014)

Риск	Рекомендации
Очень высокий	Начать ИАПФ/БРА, карведилол, статины в низких дозах за 1 неделю до химиотерапии. На фоне химиотерапии при стабильном состоянии титровать по переносимости
Высокий	Начать ИАПФ/БРА, карведилол и/или статины
Промежуточный	Обсудить риски и преимущества медикаментозной профилактики
Низкий	Наблюдение
Очень низкий	Наблюдение

Примечание: ИАПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

кую значимость. Это связано с отсутствием стандартов оказания медицинской помощи для предупреждения кардиотоксичности у онкологических больных.

Согласно имеющимся в литературе данным, профилактические мероприятия и лечение следует проводить как можно раньше (табл. 3). В настоящее время разработаны рекомендации по лечению таких пациентов в зависимости от риска кардиотоксичности [23, 25]. Авторами подчеркивается необходимость оценки суммарного кардиоваскулярного риска, связанного с планируемым лечением и клиническими особенностями пациента до начала лечения, после чего у больных с очень высоким и высоким риском начинать проведение лечебных мероприятий.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Наличие сопутствующей ИБС у онкологических больных в большинстве случаев служит отягчающим фактором, осложняющим и/или ограничивающим лечение онкопатологии, в связи с чем большое значение имеет выявление таких больных уже на этапе подготовки к проведению химиотерапии [29]. Реальная распространенность сочетания рака и ИБС до настоящего времени остается неизвестной. Лечение ИБС у пациентов с активным раком связана с определенными сложностями для клиницистов, поскольку принятие решения о лечении должно быть предметом индивидуального обсуждения и основано на продолжительности жизни, дополнительных сопутствующих состояниях, таких как тромбоцитопения, повышенная склонность к тромбозам и кровотечениям, а также потенциальные взаимодействия между лекарственными средствами, используемыми в лечении ИБС, и противоопухолевыми препаратами. Ишемия миокарда является и частым осложнением противоопухолевого лечения. Механизмы, с

помощью которых данные препараты вызывают ишемию миокарда, различны и варьируют от прямого вазоспастического ответа на повреждение эндотелия, острого артериального тромбоза до отдаленных изменений метаболизма жиров и последующим преждевременным развитием атеросклероза. Важно помнить, что наличие рака и активное противоопухолевое лечение не должны ограничивать ведение пациентов с острым коронарным синдромом в соответствии с современными рекомендациями [21, 31, 33].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Артериальная гипертензия (АГ) является частым сопутствующим заболеванием у онкологических больных [24]. Помимо возрастных особенностей это также обусловлено прессорным эффектом двух групп широко используемых противоопухолевых препаратов: ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибиторов протеасом. Первая группа препаратов ингибирует образование оксида азота в стенке сосудов, а вторая способствует уменьшению вазодилатации в ответ на действие ацетилхолина, что ведет к вазоконстрикции и вазоспазму [16]. АГ у больных злокачественными новообразованиями управляема стандартной гипотензивной терапией, но чтобы предупредить развитие кардиоваскулярных осложнений, рекомендуется раннее и активное лечение. Следует контролировать офисное артериальное давление (АД) еженедельно в течение первого цикла терапии и каждые 2–3 недели в дальнейшем [28]. После завершения первого цикла лечения при условии стабильных значений АД его следует измерять во время рутинных посещений врача. В случае развития АГ ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) или повышения ДАД на ≥ 20 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем, необходимо начать или опти-

мизировать антигипертензивную терапию, предпочтение следует отдавать блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (PAC) и блокаторам кальциевых каналов, при этом нередко требуется их комбинация [37].

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Нарушения ритма, связанные с лечением онкологических заболеваний, представляют собой сложную проблему, в патогенезе которой участвует множество факторов. Пациенты могут страдать от широкого ряда аритмий сердца, включая синусовую тахикардию, брадиаритмии или тахиаритмии, нарушения проводимости. По имеющимся литературным данным, нарушения сердечного ритма и проводимости встречаются у 16–36% онкологических больных, получающих лечение [36]. В большинстве случаев, особенно у пожилых больных, нарушения сердечного ритма протекают бессимптомно [4, 15]. Возможно это связано с тем, что нейротоксичность лучевой и химиотерапии влияет на восприятие больным своих ощущений. Удлинение корригированного интервала QT (QT_c) может сопровождаться развитием жизнеугрожающей аритмии — двунаправленной желудочковой тахикардии типа «пириэт». В связи с этим длительность интервала QT и факторы риска, его удлиняющие, должны контролироваться до начала лечения, в процессе и после него. Согласно имеющимся рекомендациям, если выявляются удлинение $QT_c > 500$ мс, удлинение $QT_c > 60$ мс от исходного или нарушения ритма, следует задуматься о прекращении лечения или использовании альтернативных схем лечения. Следует избегать ситуаций, провоцирующих развитие тахикардии типа «пириэт», особенно гипокалиемии и выраженной брадикардии [39].

ПАТОЛОГИЯ КЛАПАНОВ

Лучевое поражение клапанов является наиболее частым и встречается в 10% случаев [39]. Это поражение включает фиброз и кальцификацию корня аорты, створок аортального клапана, кольца митрального клапана. Характерно также поражение кольца митрального клапана, основания и средней части створок митрального клапана. Отсутствие вовлечения кончиков створок митрального клапана и комиссур позволяет дифференцировать его от ревматического поражения [32].

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Опухолевые клетки влияют на систему гемостаза с помощью различных механизмов, включая прокоагулянтные, антифибринолитические и проагрегантные эффекты, выделение провоспалительных и проангидогенных цитокинов и взаимодействие с клетками сосудов и клетками крови через молекулы адгезии [26]. Венозные тромбозы и венозные тромбоэмболии у онкологических больных встречаются довольно часто, достигая 20% случаев среди стационарных пациентов и часто не распознаются. В то же время у больных раком отмечается и повышенный риск кровотечений, что создает дополнительные сложности в ведении таких пациентов. Применение пероральных антикоагулянтов у онкологических больных также требует оценки в рандомизированных клинических исследованиях. Если эффективность этих препаратов будет доказана, такое лечение может улучшить качество жизни и, возможно, прогноз пациентов с раком.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Тяжелые атеросклеротические и неатеросклеротические поражения периферических артерий нижних конечностей могут возникать как в первые месяцы терапии, так и через несколько лет после лечения. Последствиями химиотерапии с применением L-аспаргиназы, циспластина, метотрексата, 5-фторурацила и паклитаксела могут быть также синдром Рейно и ишемический инсульт. Риск развития инсульта повышается (почти удваивается) после медиастинальной, цервикальной или краниальной лучевой терапии [33]. Согласно имеющимся рекомендациям, пациенты, облучавшиеся по поводу рака головы/шеи или лимфомы, должны проходить цереброваскулярный скрининг. Чтобы остановить прогрессирование бляшки, требуется строгое управление факторами риска. Значительный стеноз (например, сонных артерий) может потребовать стентирования или оперативного лечения [22].

Легочная гипертензия является редким, но серьезным осложнением при использовании некоторых противоопухолевых средств, применяемых при хроническом миелобластном лейкозе и при пересадке стволовых клеток. Легочная гипертензия, вызванная дазатинибом, часто обратима после его отмены,

хотя обычно без полного восстановления нормальной гемодинамики правых отделов сердца [30].

ПЕРИКАРДИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Острый перикардит может возникать при использовании антрациклинов, циклофосфамида, цитарарабина и блеомицина. При проведении лучевой терапии он развивается нечасто и обычно связан с перикардиальными медиастинальными опухолями [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что в нашей стране отсутствует специальность «Кардиоонкология», проблеме раннего выявления кардиотоксичности уделяется большое внимание как онкологами, так и кардиологами. Раннее выявление кардиоваскулярных осложнений позволяет избежать стойкого повреждения со стороны сердечно-сосудистой системы в будущем. Необходимо проведение дальнейших исследований по данной проблеме, в том числе изучения состояния сосудистого русла у больных, получающих химиолечебное лечение. Назревшей проблемой является недостаточный уровень знаний врачей обеих специальностей. По-прежнему тема кардиотоксичности у онкологических больных не входит в образовательные программы при подготовке как специалистов терапевтического профиля, так и онкологов.

ЛИТЕРАТУРА

- Бойцов С.А., Погосова Г.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л., Фурсов С.А., Школьник Л.Д., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклического ряда у онкологических больных. Кардиология. 2017; 57(84): 31–7. DOI: 10.18087/cardio.2417.
- Вершинина С.Ф., Гершанович М.Л., Махнова Е.В., Стуков А.Н., Тарасенкова А.А., Чернолихов О.О. Токсическое действие противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему. Вопросы онкологии. 2010; 56(2): 234–9.
- Вологдина И.В., Минько Б.А., Федорец В.Н. Бессимптомные нарушения сердечного ритма у больных злокачественными новообразованиями различной локализации старших возрастных групп. Клиническая больница. 2013; 4(1): 41–2.
- Вологдина И.В., Жабина Р.М., Корытова Л.И., Красильникова Л.А., Маслюкова Е.А., Майстренко Д.Н., Хальчицкий С.Е., Станжевский А.А., Савельева А.В., Корытов О.В. Кардиоваскулярные осложнения у онкологических больных на этапе проведения химиолечевой терапии: современное состояние проблемы. Вопросы онкологии. 2018; 64(4): 470–7.
- Вологдина И.В., Жабина Р.М. Оценка возрастных особенностей риска кардиоваскулярных осложнений у женщин с раком левой молочной железы при сохраненной фракции выброса на этапе проведения химиолечевой терапии. Кардиология. 2019; 59(7S): 23–30. DOI: 10.18087/cardio.2573.
- Гранов А.М., Майстренко Д.Н., Польсалов В.Н., Гранов Д.А., Павловский А.В., Школьник М.И., Жеребцов Ф.К., Осовских В.В. Оперативные вмешательства на сосудах в онкологической практике. Медицинский академический журнал. 2011; 11(1): 70–4.
- Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З. и др. Онкология. Учебник для студентов. М.; 2010.
- Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей Педиатр. 2019; 10(2): 89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98.
- Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы онкологии. 2018; 64(5): 578–91.
- Кулева С.А., Семиглазова Т.Ю., Звягинцева Д.А., и др. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей. Педиатр. 2017; 8(3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130–141.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гильяровский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58(6S): 119–25. DOI: 10.18087/cardio.2475.
- Найден Т.В., Бартош-Зеленая С.Ю., Ковалева Н.Н. Современные возможности эхокардиографии в

- диагностике кардиотоксического влияния химиотерапии. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(3): 12–21.
14. Порошина Е.Г., Вологдина И.В., Пестерева Е.В. Психологические особенности и качество жизни у онкологических больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2017; 9(1): 83–8.
 15. Федорец В.Н., Вологдина И.В., Жабина Р.М. Выявление и оценка аритмий у больных раком левой молочной железы на этапе проведения лучевой терапии. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(2): 39–45.
 16. Abi Aad S., Pierce M., Barmaimon G., Farhat F.S., Benjo A., Mouhayar E. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2015; 93: 28–35. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.08.004.
 17. Bray F., Ferlay J., Soerjomataran I. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries: Global Cancer Statistics. 2018. *CA A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
 18. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., Rubino M. and others. Anthracycline induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of American College of Cardiology*. 2010; 55: 213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
 19. Cardinale D., Stivata F., Cipolla C.M. Oncologic therapies associated with cardiac toxicities: how to minimize the risks. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2019; 19(5): 359–74. DOI: 10.1080/14737140.2019.1596804.
 20. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A. and others. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: Esmo consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020; 31(2): 71–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
 21. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes *European Heart Journal*. 2020; 41: 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
 22. Gujral D.M., Shah B.N., Chahal N.S. et al. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis *Clin. Oncol.* 2014; 26: 94–102. DOI: 10.1016/j.clon.2013.10.002.
 23. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P., Villarraga H.R., Mulvagh S.L., Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89: 1287–306. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
 24. Jain M., Townsend R.R. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr Hypertens Rep*. 2007; 9: 320–28. DOI 10.1007/s11906-007-0058-7.
 25. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res. Pract.* 2017; 4(1): 33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013.
 26. Lecumberri R., Marques M., Panizo E. et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. *Thromb. Haemost.* 2013; 110: 184–90. DOI: 10.1160/TH13-02-0131.
 27. Lyon A.R., Dent S., Stanway S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Europen Journal of Heart Failure*. 2020; 22(11): 1945–60. DOI: 10.1002/ejhf.1920. Epub 2020.
 28. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R., Chen H.X., Durand J.B., Elliott W.J., Ivy S.P., Leier C.V., Lindenfeld J., Liu G., Remick S.C., Steingart R., Tang W.H. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 596–604. DOI: 10.1093/jnci/djq091.
 29. Mistraen W.P. Cancer in heart disease patients: what are the limitations in the treatment strategy? *Future Cardiol.* 2013; 9(4): 535–47. DOI: 10.2217/fca.13.33.
 30. Montani D., Bergot E., Günther S., Savale L., Bergeron A., Bourdin A., Bouvaist H., Canuet M., Pison C., Macro M., Poubeau P., Girerd B., Delphine N., Guignabert C., Perros F., D. O'Callaghan, Jai's X., Tubert-Bitter P., Zalcman G., Sitbon O., Simonneau G., Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012; 125: 2128–2137. DOI: 10.1161/CIRCULATIO-NAHA.111.079921.
 31. Nabiałek-Trojanowska I., Dąbrowska-Kugacka A., Lewicka-Potocka Z., Abdulaziz Y., Szerszyńska A., Racza G., Lewicka E. Acute coronary syndrome in patients undergoing anticancer therapies: A single-center, controlled case study *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(12): 1667–73. DOI: 10.17219/acem/110316
 32. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCarla J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the

- European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal: Cardiovascular Imaging. 2014; 15: 1063–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
33. Plummer C., Henderson R.D., O'Sullivan J.D., Read S.J. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke*. 2011; 42: 2410–18. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.615203.
34. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., Haugaa K.H., Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal*. 2018; 37: 1196–207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529.
35. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J*. 2013; 34(15): 1102–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181.
36. Tamargo J., Caballero R., Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf*. 2015; 38: 129–52. DOI: 10.1007/s40264-014-0258-4.
37. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip GYH, McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsiofis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
38. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 53(24): 2231–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.050.
39. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodrigues Munoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatment and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2016; 37(36): 2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- therapy drugs anthracycline series in cancer patients]. *Kardiologiya*. 2017; 57(S4): 119–25. DOI: 10.18087/cardio.2417 (in Russian)
3. Vershinina S.F., Gershanovich M.L., Makhnova Ye.V., Stukov A.N., Tarasenkova A.A., Chernolikhov O.O. Toksicheskoe dejstvie protivoopuholevoj terapii na serdechno-sosudistuyu sistemу [Toxic effect of antitumor therapy on the cardiovascular system]. *Voprosy onkologii*. 2010; 56(2): 234–9. (in Russian)
4. Vologdina I.V., Minko B.A., Fedoretz V.N. Bessimptomnye narusheniya serdechnogo ritma u bol'nyh zlokachestvennymi novoobrazovaniyami razlichnoj lokalizacii starshih vozrastnyh grupp [Asymptomatic cardiac arrhythmias in patients with malignant neoplasms of various localization in older age groups]. *Klinicheskaya bol'nica*. 2013; 4(1): 41–2. (in Russian)
5. Vologdina I.V., Zhabina R.M., Korytova L.I., Krasil'nikova L.A., Maslyukova E.A., Majstrenko D.N., Hal'chikij S.E., Stanzhevskij A.A., Savel'eva A.V., Korytov O.V. Kardiovaskulyarnye oslozhneniya u onkologicheskikh bol'nyh na etape provedeniya himioluchevoy terapii: sovremennoe sostoyanie problemy [Cardiovascular complications in oncological patients at stage of chemoradiotherapy: actual position of the problem]. *Voprosy onkologii*. 2018; 64(4): 470–7. (in Russian)
6. Vologdina I.V., Zhabina R.M. Ocenka vozrastnyh osobennostej riska kardiovaskulyarnyh oslozhnenij u zhen-shchin c rakom levoj molochnoj zhelezy pri sohranenoj frakcii vybrosa na etape provedeniya hi-mioluchevoy terapii [Age characteristics of risk cardiovascular complications in women with left breast cancer with preserved ejection fraction at the stage of chemotherapy and radiotherapy]. *Kardiologiya*. 2019; 59 (7S): 23–30. DOI: 10.18087/cardio.2573. (in Russian)
7. Granov A.M., Maistrenko D.N., Polysalov V.N., Granov D.A., Pavlovskii A.V., Shkolnik M.I., Zhrebtsvo F.K., Osovskikh V.V. Operativnye vmeshatel'stva na sosudah v onkologicheskoy praktike [Surgical interventions on blood vessels in oncological practice]. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2011; 11(1): 70–4. (in Russian)
8. Davydov M.I., Gancev Sh.H., Vel'sher L.Z. i dr. *Onkologiya* [Oncology]. Uchebnik dlya studentov. Moskva, 2010. (in Russian)
9. Evsyutina E.P., Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Aleksandrovich Yu.S. Profilaktika toksichnosti pri himioterapii vysokimi dozami metotreksata u detej [Prevention of toxicity in high-dose methotrexate chemotherapy in children]. *Pediatr*. 2019; 10(2): 89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98. (in Russian)
10. Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dinamika zabolеваemosti zlokachestvennymi novoobrazovaniyami i smertnosti ot nih v Rossii. [Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia]. *Voprosy onkologii*. 2018; 64(5): 578–91. (in Russian)

REFERENCES

- Boitsov S.A., Pogosova G.V., Bubnova M.G., Drapkinina O.M., Gavrilova N.E., Eganyan R.A. Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017. [Cardiovascular prevention 2017]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018; 23(6): 7–122. DOI: org/10.Rossijskie nacional'nye rekomendacii 15829/1560–4071–6–7–122. (in Russian)
- Vasyuk Yu. A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L., Fursov S.A., Shkolnik L.D., Gendlin G.E., Emelina E.I. Vozmozhnosti sovremennoy ekhokardiograficheskikh tekhnologij v rannej diagnostike kardiotoksicheskogo dejstviya himioterapevticheskikh preparatov antraciklinovogo ryada u onkologicheskikh bol'nyh [Possibilities of modern echocardiographic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemo-

11. Kuleva S.A., Semiglazova T. Yu., Zvyagintseva D.A., i dr. Kardiovaskulyarnaya toksichnost' protivoopukholevogo lecheniya u detey. [Cardiovascular toxicity of anticancer treatment in children]. Pediatr. 2017; 8(3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130-141 (in Russian)
12. Mareyev V. Yu., Fomin I.V., Ageyev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeyeva A.A., Gendlin G. Ye., Glezer M.G., Got'ye S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Zh.D., Kozolova N.A., Koroteyev A.V., Mareyev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya Ye.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkova Yu.N., Galyavich A.S., Gilyarevskiy S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Yu.M., Sitnikova M. Yu., Skibitskiy V.V., Shlyakhto Ye.V. Klinicheskiye rekomendatsii OSSN — RKO — RNMOT. Cerdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KHSN) i ostraya dekompenzirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lecheniye. [Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADF). Diagnostics, prevention and treatment]. Kardiologiya. 2018; 58(6S): 119–25. DOI: 10.18087/cardio.2475 (in Russian)
13. Nayden T.V., Bartosh-Zelenaya S. Yu., Kovaleva N.N. Sovremennyye vozmozhnosti ekhokardiografii v diagnostike kardiotoksicheskogo vliyaniya khimioterapii. [Modern possibilities of echocardiography in the diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapy]. University Therapeutic Journal. 2020; 2(3): 12–21. (in Russian)
14. Poroshina Ye.G., Vologdina I.V., Pestereva Ye.V. Psi-khologicheskiye osobennosti i kachestvo zhizni u onkologicheskikh bol'nykh s sochetannoy serdechnososudistoy patologiyey. [Psychological characteristics and quality of life in cancer patients with concomitant cardiovascular pathology]. Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2017; 9(1): 83–8. (in Russian)
15. Fedorets V.N., Vologdina I.V., Zhabina R.M. Vyyavleniye i otsenka aritmii u bol'nykh rakom levoy molochnoy zhelezny na etape provedeniya luchevoy terapii. [Identification and assessment of arrhythmias in patients with left breast cancer at the stage of radiation therapy]. University Therapeutic Journal. University Therapeutic Journal. 2020; 2(2): 39–45. (in Russian)
16. Abi Aad S., Pierce M., Barmaimon G., Farhat F.S., Benjo A., Mouhayar E. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2015; 93: 28–35. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.08.004.
17. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries: Global Cancer Statistics. 2018. CA A Cancer Journal for Clinicians 2018; 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
18. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., Rubino M. and others. Anthracycline induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. Journal of American College of Cardiology. 2010; 55: 213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
19. Cardinale D., Stivata F., Cipolla C.M. Oncologic therapies associated with cardiac toxicities: how to minimize the risks. Expert Review of Anticancer Therapy. 2019; 19(5): 359–74. DOI: 10.1080/14737140.2019.1596804.
20. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A. and others. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Annals of Oncology. 2020; 31(2): 71–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
21. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes European Heart Journal. 2020; 41: 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
22. Gujral D.M., Shah B.N., Chahal N.S. et al. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis Clin. Oncol. 2014; 26: 94–102. DOI: 10.1016/j.clon.2013.10.002.
23. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P., Villarraga H.R., Mulvagh S.L., Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. Mayo Clin Proc. 2014; 89: 1287–306. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
24. Jain M., Townsend R.R. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. Curr Hypertens Rep. 2007; 9: 320–28. DOI: 10.1007/s11906-007-0058-7.
25. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. Echo Res. Pract. 2017; 4(1): 33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013.
26. Lecumberri R., Marques M., Panizo E. et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. Thromb. Haemost. 2013; 110: 184–90. DOI: 10.1160/TH13-02-0131.
27. Lyon A.R., Dent S., Stanway S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. European Journal of Heart Failure. 2020; 22(11): 1945–60. DOI: 10.1002/ejhf.1920. Epub 2020.
28. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R., Chen H.X., Durand J.B., Elliott W.J., Ivy S.P., Leier C.V., Lindenfeld J., Liu G., Remick S.C., Steingart R., Tang W.H. Initial assessment, surveillance, and ma-

- nagement of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 596–604. DOI: 10.1093/jnci/djq091.
29. Mistiaen W.P. Cancer in heart disease patients: what are the limitations in the treatment strategy? *Future Cardiol.* 2013; 9(4): 535–47. DOI: 10.2217/fca.13.33.
30. Montani D., Bergot E., Günther S., Savale L., Bergeron A., Bourdin A., Bouvaist H., Canuet M., Pison C., Macro M., Poubeau P., Girerd B., Delphine N., Guignabert C., Perros F., D. O'Callaghan, Jai's X., Tubert-Bitter P., Zalcman G., Sitbon O., Simonneau G., Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012; 125: 2128–2137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.
31. Nabiałek-Trojanowska I., Dąbrowska-Kugacka A., Lewicka-Potocka Z., Abdulaziz Y., Szerszyńska A., Raczak G., Lewicka E. Acute coronary syndrome in patients undergoing anticancer therapies: A single-center, controlled case study *Adv Clin Exp Med.* 2019; 28(12): 1667–73. DOI: 10.17219/acem/110316.
32. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Siscari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging.* 2014; 15: 1063–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
33. Plummer C., Henderson R.D., O'Sullivan J.D., Read S.J. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke.* 2011; 42: 2410–18. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.615203.
34. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., Haugaa K.H., Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal.* 2018; 37: 1196–207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529.
35. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013; 34(15): 1102–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181.
36. Tamargo J., Caballero R., Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf.* 2015; 38: 129–52. DOI: 10.1007/s40264-014-0258-4.
37. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip GYH, McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsiofis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339..
38. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53(24): 2231–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.050.
39. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodrigues Munoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatment and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37(36): 2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.

ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ. РОЛЬ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОЖИРЕНИЯ

© Мария Ильинична Медяник¹, Алевтина Алексеевна Похлебкина^{1,2},
Евгения Борисовна Мильнер²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

²Многопрофильная клиника «Скандинавия» Общество с ограниченной ответственностью «АВА-ПЕТЕР»,
Санкт-Петербург, Россия. 191186, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 22–24, лит. А, пом. 50-н

Контактная информация: Мария Ильинична Медяник — лаборант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: Masharein04061995@gmail.com; ORCID 0000-0001-5717-8641

Поступила: 10.02.2021

Одобрена: 11.03.2021

Принята к печати: 22.03.2021

РЕЗЮМЕ: Одной из главных проблем общественного здравоохранения является ожирение. Его диагностика и лечение вызывает много вопросов и требует усовершенствования. В настоящее время много работ посвящено изучению влияния желчных кислот на метаболизм при ожирении. Но механизм их действия до конца не изучен, требуется дальнейшее изучение. В этом обзоре мы уделяем внимание вопросам патогенеза и классификации ожирения, обсуждаем передачу сигналов желчных кислот и взаимодействие с микробиотой кишечника.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; ИМТ; дети; факторы риска; диагностика детского ожирения; желчные кислоты; кишечная микробиота; лечение ожирения у детей.

OBESITY IN CHILDREN. THE ROLE OF BILE ACIDS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF OBESITY

© Maria I. Medyanik¹, Alevtina A. Pokhlebkina^{1,2}, Evgeniya B. Milner²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Multidisciplinary clinic «Scandinavia» Limited Liability Company «AVA-PETER», Saint-Petersburg, Russia. 191186, Saint-Petersburg, Nevsky pr., 22–24, letter A, pom. 50-н

Contact information: Maria I. Medyanik — laboratory Assistant of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general care for children. E-mail: Masharein04061995@gmail.com

Received: 10.02.2021

Revised: 11.03.2021

Accepted: 22.03.2021

SUMMARY: Obesity is a major public health problem. Its diagnosis and treatment raises many questions and needs improvement. Currently, many works are devoted to the study of the effect of bile acids on metabolism in obesity. But the mechanism of their action is not fully understood, further study is required. In this review, we focus on the pathogenesis and classification of obesity, discuss bile acid signaling and interactions with the intestinal microbiota.

KEYWORDS: obesity; BMI; children; risk factors; diagnosis of childhood obesity; bile acids; intestinal microbiota; treatment of obesity in children.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение среди детей, подростков и взрослых стало одной из самых серьезных проблем общественного здравоохранения в XXI веке. Распространенность детского ожирения во всем мире значительно возросла за последние три десятилетия [1].

Ожирение является многофакторным состоянием, на которое влияют генетические и негенетические факторы. У детей и подростков состояние избыточной массы тела обычно вызывается недостатком физической активности, нездоровым питанием, приводящим к избыточному потреблению энергии, или сочетанием этих двух факторов

[1–3]. Генетические и социальные факторы (социально-экономический статус, раса / этническая принадлежность, средства массовой информации, маркетинг и физическая среда) также влияют на потребление и расход энергии. Дети в городских районах чаще страдают ожирением, чем дети в сельских районах во многих странах, включая страны с высоким и низким / средним уровнем дохода [38, 53]. Современное население детей в странах с высоким уровнем дохода демонстрирует более высокий уровень ожирения в своих самых низких социально-экономических группах. Дети из стран с низким и средним уровнем дохода, как правило, имеют отставание в росте и недостаточную массу тела, но при достаточном питании набирают здоровую массу тела, а при избыточном питании склонны к ожирению [36, 38]. Некоторые этнические группы (например, латиноамериканцы и выходцы из Южной Азии) имеют тенденцию к избыточному весу [35, 36, 45, 59].

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ

Современные разработки в области исследования ожирения позволяют определять данное заболевание с помощью индекса массы тела (ИМТ) [46]. ИМТ измеряется путем деления массы тела в килограммах на рост в метрах в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$). ИМТ имеет высокую корреляцию с ожирением, а также хорошо коррелирует с избыточной массой тела на уровне популяции [23, 43]. Важно отметить, что рассчитанный показатель ИМТ иногда может быть неточным, потому что он не дает количественной оценки общего ожирения тела, не проводит различия между жиром и мышцами и не предсказывает распределение жира в организме. Следовательно, он может переоценивать ожирение у ребенка с повышенной мышечной массой, как это может быть в случае спортивного ребенка, и недооценивать ожирение у ребенка с пониженной мышечной массой, такого как неспортивный ребенок [11, 19]. На популяционном уровне ИМТ, однако, отслеживает тенденции ожирения, а люди с большой мышечной массой с высокими значениями ИМТ легко отличимы от людей с большим количеством жировой ткани [3, 7, 8].

В педиатрической возрастной группе для определения избыточной массы тела и ожирения используются кривые ИМТ. В них учитывается не только рост, вес, но также пол и возраст ребенка. Это связано с тем, что значение

ИМТ у детей меняется с развитием ребенка: от высокого в первый год жизни, сниженного в период раннего детства (2–5 лет) и постепенно увеличивающегося в период полового развития, что в целом отражает динамику развития жировой ткани. Данные нормативы объединяют общий принцип: перцентили должны быть симметричны относительно медианы (50-й перцентили). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пользуется стандартными отклонениями $-1, -2, -3$ SDS, медиана $+1, +2, +3$ SDS [11].

С учетом рекомендаций ВОЗ ожирение у детей и подростков следует определять как $+2,0$ SDS ИМТ, а избыточную массу тела от $+1,0$ до $+2,0$ SDS ИМТ [10, 11].

Международная целевая группа по ожирению разработала международную стандартную диаграмму роста, которая позволяет сравнивать распространенность в мире [10]. Тем не менее многие страны продолжают использовать графики роста по конкретной стране. В Соединенных Штатах для оценки ИМТ у детей в возрасте от 2 до 20 лет используются графики роста CDC с разбивкой по полу [9, 10].

Также используется оценка по шкале Z-значений (Z-score). Метод относится к параметрической оценке физического развития [14, 17, 22], предусматривает расчет числа стандартных отклонений или сигм. Исследуемые масса тела и рост к возрасту, масса к росту, индекс массы тела к возрасту могут отличаться от медианы показателей стандартной популяции на 1, 2 или 3 значения со знаками «+» или «-». Метод основан на сравнении индивидуальных данных с эталонными. $Z\text{-score} = (M1 - M2) / \sigma$, где $M1$ — показатель длины или массы конкретного индивидуума; $M2$ — медиана эталонной популяции; σ — стандартное отклонение эталонной популяции [18]. Анализ Z-величин имеет важное клиническое значение для диагностики избыточной массы тела и ожирения [10, 21, 34].

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МАССЫ ТЕЛА

Наследуемость массы тела высока, генетические различия играют основную роль в определении межиндивидуальных различий в восприимчивости или устойчивости к ожирению [13]. Регуляция аппетита и энергетический гомеостаз зависят от большого количества гормонов, часть из которых секретируются желудочно-кишечным трактом. [12, 48, 49, 54]. Желудочно-кишечный тракт

является крупнейшим эндокринным органом, продуцирующим гормоны, которые играют важную чувствительную и сигнальную роль в регуляции энергетического гомеостаза [6, 15, 29, 47].

Грелин в настоящее время является единственным известным гормоном кишечника, стимулирующим аппетит, которыйрабатывается окислительными железами желудка. Уровень грелина повышается незадолго до еды. Другие кишечные гормоны, выявленные на сегодняшний день, являются анорексигенными (вызывают снижение аппетита и потребления пищи). К ним относятся пептид тирозин-тирофил (PYY), полипептид поджелудочной железы, окситомодулин, амилин, глюкагон, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и GLP-2. Например, PYY действует как сигнал сытости. Уровень PYY повышается в течение 15 минут после приема пищи, что приводит к снижению потребления пищи [13, 14, 29].

КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Согласно классификации Петерковой В.А., Васюкова О.В., созданной в 2013 г., по этиологии ожирение принято подразделять на простое, гипоталамическое, ожирение при нейроэндокринных заболеваниях, ятрогенное, моногенное, синдромальное; по степени ожирения: SDS ИМТ 2,0–2,5 — I степень, SDS ИМТ 2,6–3,0 — II степень, SDS ИМТ 3,1–3,9 — III степень, SDS ИМТ $\geq 4,0$ — морбидное [17, 42].

Простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое) ожирение связано с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности.

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

Структурное повреждение гипоталамуса вследствие инфильтративного заболевания, опухоли или их последующего лечения часто приводят к развитию синдрома ожирения, характеризующегося быстрым, неослабевающим увеличением массы тела, которое может сопровождаться тяжелой гиперфагией. Прибавка массы тела происходит из-за нарушения нормального гомеостатического функционирования центров гипоталамуса, отвечающих за контроль сытости и голода, а также за регулирование энергетического баланса, что приводит к гиперфагии, вегетативному дис-

балансу, снижению расхода энергии и гиперинсулинемии [10, 18, 21, 30].

Гипотиреоз (первичный или центральный), дефицит или резистентность гормона роста и избыток кортизола являются классическими примерами эндокринных состояний, приводящих к ожирению. Синдром поликистозных яичников (СПК) считается следствием, но также и возможной причиной ожирения. Псевдогипопаратиреоз (вызванный мутацией, инактивирующей Gsa) также связан с ожирением [1, 15, 16]. Наследственная остеодистрофия Олбрайта (НОО) — это аутосомно-доминантное заболевание, возникающее в результате мутаций зародышевой линии в GNAS1, которые снижают экспрессию или функцию белка Gsalpha (Gsa). Материнская передача мутаций GNAS1 приводит к НОО (характеризующемуся низким ростом, ожирением, дефектами скелета и нарушенным обонянием), а также устойчивостью к нескольким гормонам (например, гормону парашитовидной железы), которые активируют Gsa в тканях-мишениях. Отцовская передача ведет только к фенотипу НОО [19].

Ятрогенное ожирение вызвано длительным приемом таких препаратов, как глюкокортикоиды, антидепрессанты и т.д. [16, 17, 20].

Существуют редкие единичные генные дефекты, при которых ожирение является специфической аномалией. Начало выраженного ожирения в раннем детстве вызывает подозрение на генетические мутации в сигнальном пути лептина или на аномалии рецептора меланокортина-4 [1, 16, 21, 22]. Однако такая ситуация возникает достаточно редко. Наиболее распространенным дефектом одного гена, вызывающим детское ожирение, являются дефекты рецептора меланокортина-4, которые составляют 5–6% раннего детского ожирения [13, 30].

Ожирение является проявлением нескольких генетических синдромов, таких как синдром Прадера–Вилли, синдром Бардета–Бидля, синдром Альстрома и синдром WAGR [1, 13, 16, 18]. Например, синдром Прадера–Вилли — клиническое явление, характеризующееся гипотонией, умственной отсталостью, невысоким ростом, гипогонадизмом, гиперфагией и ожирением. Это вызвано отсутствием экспрессии генов на хромосоме 15q11-13, которые впечатаны таким образом, что они экспрессируются только на отцовской наследственной копии хромосомы [2, 13].

ОСЛОЖНЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение является провоспалительным состоянием, которое увеличивает риск развития нескольких хронических заболеваний, включая гипертонию, дислипидемию, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, астму, апноэ во сне, остеоартрит и некоторые виды рака у взрослых [2, 7]. С ростом распространенности педиатрического ожирения врачи начали выявлять многие из тех же хронических заболеваний и факторов риска, которые наблюдаются у взрослых, в педиатрических возрастных группах [56–58, 60–63]. Детское ожирение может отрицательно влиять почти на все системы органов и часто имеет серьезные последствия, включая гипертонию, дислипидемию, инсулинерезистентность, предиабет, сахарный диабет 2-го типа (СД2), ожирение печени и психосоциальные осложнения [19–21, 27, 44, 45, 63].

Существует множество исследований, показывающих, что висцеральная жировая ткань, в частности, является предиктором сопутствующих заболеваний, таких как резистентность к инсулину, гипертония и стеатоз печени [1, 5, 24, 46]. Распространенность сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, увеличивается вместе с распространением детского ожирения.

СВЯЗЬ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И ОЖИРЕНИЯ

В последние годы особый интерес вызывает метаболизм желчных кислот (ЖК) и их взаимосвязь с обменом веществ при ожирении.

ЖК синтезируются из холестерина в гепатоцитах печени. В организме человека в печени образуются две первичные ЖК — холевая и хенодезоксихолевая, в то время как у грызунов синтезируются холевая, хенодезоксихолевая и мурихолевая кислоты, причем последняя является 6-гидроксилированным производным хенодезоксихолевой кислоты [1, 44]. Желчный пузырь служит резервуаром конъюгированных ЖК, а также фосфатидилхолина и холестерина. При этом ЖК совместно с холестерином формируют смешанные мицеллы [2, 3, 61–63]. Желчные кислоты относятся к группе стероидов и синтезируются из холестерина в гепатоцитах через два доминирующих пути: классический и альтернативный. По оценкам около половины из 800 мг холестерина, синтезируемого ежедневно, используется для синтеза желчных кислот, у людей в

общей сложности около 200–600 мг ежедневно [10, 16, 25].

В классическом (или нейтральном) пути CYP7A1 катализирует начальную и ограничивающую скорость стадии превращения холестерина в 7 α -гидроксихолестерин, а CYP8B1 впоследствии регулирует синтез 12 α -гидроксистеринов, включая холановую кислоту (ХК). В альтернативном (или кислотном) пути CYP27A1 сначала гидроксилирует боковую цепь холестерина, превращая холестерин в 27-гидроксихолестерин, который затем 7 α -гидроксилируется CYP7B1 до действия CYP8B1. У людей классический путь продуцирует первичную холановую кислоту и хенодезоксихолевую кислоту (ХДХК) в приблизительно равных количествах, тогда как альтернативный путь продуцирует в основном ХДХК [10]. Большинство желчных кислот конъюгируются либо с глицином, либо с таурином, и затем через каналикулярную мембрану гепатоцитов попадают в желчные протоки и далее в желчный пузырь [3, 8, 12]. У человека в отличие от мышей отношение конъюгации с таурином и глицином регулируется диетой. Так, преобладание в рационе углеводов сопровождается увеличением количества глициновых конъюгатов, белковая пища наоборот способствует увеличению количества тауриновых соединений [2, 44, 58–60].

Синтезированные ЖК хранятся в желчном пузыре и секретируются в двенадцатерстную кишку (ДПК) в ответ на кормление, способствуя перевариванию липидов и жирорастворимых витаминов. В свою очередь конъюгированные ЖК активируют панкреатическую липазу и формируют смешанные мицеллы с моноглицеридами, холестерином, частично с ионизированными ЖК и жирорастворимыми витаминами (A, D, E и K). После того как ЖК поступили в ДПК и выполнили свою эмульсифицирующую функцию, примерно 95% их реабсорбируется в дистальной части подвздошной кишки. Реабсорбция ЖК осуществляется посредством апикального натрийзависимого желчного транспортера (apical sodium dependent bile acid transporter — ASBT), который расположен в щеточной каемке микроворсинок. В транспорте ЖК через цитозоль энтероцитов до базолатеральной мембраны важную роль играет подвздошный протеин, связывающий ЖК (ileal bile acid-binding protein — IBABP), также известный как протеин, связывающий ЖК 6-го подкласса (fatty acid-binding protein 6 — FABP6)

[4, 33]. После достижения базолатеральной мембранны ЖК переносятся в кровоток с помощью гетеродимерного транспортера OST α /OST β (organic solute transporter alpha-beta — органические растворимые транспортеры) [2, 26, 27, 44].

Небольшой процент ЖК не подвергается обратному всасыванию и проходит процесс деконьюгации под действием кишечной микробиоты. В модификации первичных ЖК во вторичные принимают участие анаэробные бактерии [11]. Таким образом, уровни желчных кислот и их относительный состав могут модулироваться в зависимости от кишечной микробиоты [15, 50, 55–57]. В толстой кишке из холевой кислоты образуются дезоксихолевая и урсодезоксихолевая кислоты, из хенодезоксихолевой кислоты — литохолевая.

В терминальном отделе подвздошной кишки ЖК эффективно поглощаются как активным транспортом, так и пассивной диффузией, транспортируются обратно в печень через воротную вену, захватываются синусоидальной мембраной гепатоцитов и снова секретируются в желчь. Каждая молекула ЖК может завершать 4–12 циклов этого энтерогепатического кровообращения в день [1, 16]. Этот процесс очень эффективен, так как только около 5% желчных кислот теряется в кале [3, 17, 28, 29].

Разные ЖК имеют разные структуры, гидрофобность и сродство к мембранным и ядерным рецепторам, межиндивидуальные различия в составе пула ЖК, обусловленные дифференциальной регуляцией пути сложного синтеза ЖК. Это может приводить к функциональным последствиям для системного метаболизма.

Сигнальные действия желчных кислот опосредованы специфическими активированными желчными кислотами, ядерными и мембраносвязанными рецепторами [2, 35, 40]. Эти рецепторы экспрессируются не только в тканях внутривеночного кровообращения, таких как печень и кишечник, но и в других органах, где желчные кислоты опосредуют свои системные действия. Два основных рецептора желчных кислот, которые регулируют метаболизм хозяина, являются ядерными фарнезоидами.

X-рецептор (FXR) и связанный с мембранный рецептор белка TGR5, вероятно, оказывают большое влияние на развитие метаболических нарушений. Синтез, метаболизм и распределение желчных кислот в организме регулируются посредством взаимодействия

между желчными кислотами, их рецепторами FXR и TGR5 и микробиотой кишечника [2, 12]. FXR и TGR5 экспрессируются в различных тканях, но их роль в передаче сигналов желчных кислот в основном изучена в печени и кишечнике, где FXR высоко экспрессируется в гепатоцитах и энteroцитах дистального отдела тонкой кишки и толстой кишки, тогда как TGR5 экспрессируется энteroэндокринными клетками, эпителиальными клетками желчного пузыря и желчного протока [1, 2].

Ожирение часто возникает в результате сложных взаимодействий генов с окружающей средой [10]. Предполагается, что желчные кислоты влияют на регулирование расхода энергии и, следовательно, на развитие ожирения из-за их воздействия на ген TGR5. В то же время TGR5 может играть роль в гомеостазе желчных кислот, хотя механизм еще не до конца изучен.

Недавнее исследование продемонстрировало повышенную экспрессию Сур7a1 у мышей с дефицитом Tgr5, которая была дополнительно индуцирована после кормления желчной кислотой [9], в то время как другое исследование обнаружило уменьшение пула желчных кислот у мышей с дефицитом TGR5 [11, 12].

Взятые вместе исследования на животных показали, что желчные кислоты влияют на обмен веществ и расход энергии, и это привело к многочисленным перекрестным исследованиям на людях с целью установления связи между циркулирующими желчными кислотами, ИМТ, ожирением и инсулинорезистентностью.

Метаболические изменения, связанные с желчными кислотами, наблюдаемые на мышьной модели, до сих пор едва ли отражают аналогичные изменения в профилях желчных кислот у людей; скорее всего из-за существенных различий в составе желчных кислот у мышей и человека [3, 22, 32].

Большинство исследований демонстрируют увеличение общего уровня желчных кислот у людей с ожирением [27]. Усиленная инсулин-терапия СД2 не влияет на увеличение желчных кислот, хотя улучшает метаболический контроль. У пациентов с подтвержденной резистентностью к инсулину наблюдалось усиление синтеза желчных кислот и увеличение соотношения 12 α -гидроксилированных к не-12 α -гидроксилированным желчным кислотам, что указывает на негативные эффекты 12 α -гидроксилированных желчных

кислот в регуляции инсулина [27, 28]. Более того, было показано, что белок Forkhead box (FOX) O1, фактор транскрипции, участвует в регуляции глюконеогенеза, контролирует выработку 12 α гидроксилированной желчной кислоты путем регулирования Cyp8b1. Таким образом, изменения в 12 α -гидроксилированных желчных кислотах могут влиять на передачу сигнала инсулина через взаимодействие FoxO1/Cyp8b1 [31].

Недавнее исследование показало положительное влияние желчных кислот на расход энергии у людей. 12 α -гидроксилированные желчные кислоты, вводимые в дозах 15 мг/кг массы тела в течение двух дней, увеличивали расход энергии всего тела и увеличивали активность коричневой жировой ткани у 12 здоровых женщин [33, 34, 37–39].

ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, диагностика, проводимая всем педиатрическим пациентам с ожирением, включает биохимический анализ крови с липидограммой крови, ферменты печени (АСТ, АЛТ), стандартный пероральный глюкозотолерантный тест с глюкозой (ПГТТ) с определением глюкозы натощак и через 120 минут [35, 36, 42, 43].

В зависимости от показаний пациентам с ожирением могут быть проведены следующие гормональные исследования: анализы на тиреоидные гормоны (ТТГ, Т₄ св.) при подозрении на гипотиреоз; кортизол и АКТГ, лептин (при подозрении на моногенное ожирение); кортизол и АКТГ (суточный ритм, сбор суточной мочи на кортизол, проба с дексаметазоном) — исключение гиперкортицизма; паратгормон, проинсулин (подозрение на синдромальные формы ожирения — псевдогипопаратиреоз, дефицит проконвертазы 1-го типа); ИРФ1 (подозрение на гипоталамическое ожирение); пролактин (гипоталамическое ожирение, гинекомастия у мальчиков, дисменорея у девочек); ЛГ, ФСГ, тестостерон, СССГ, антимюллеров гормон — при синдроме гиперандрогенезии, дисменорее у девочек и нарушениях полового развития у мальчиков; стимуляционные пробы на выброс СТГ (по показаниям, при подозрении на гипоталамическое ожирение); альдостерон, активность ренина плазмы, метанефрины и норметанефрины суточной мочи и др. — для уточнения генеза впервые выявленной при обследовании пациента с ожирением артери-

альной гипертензии в зависимости от клинических проявлений [40–43, 53, 54].

Всем пациентам проводится оценка артериального давления, дневника питания и двигательной активности.

При подозрении на моногенное ожирение и синдромальные формы проводятся молекулярно-генетические исследования для определения кариотипа, поиска мутаций в генах. Пациентов консультируют специалисты: диетолог, врач ЛФК, психолог, невропатолог, кардиолог, оториноларинголог, гастроэнтеролог, гинеколог, генетик [4, 42, 54].

Основу терапии ожирения составляет комплекс мероприятий, включающих коррекцию пищевого поведения, диетотерапию и адекватную физическую нагрузку — мотивационное обучение с привлечением родителей и семьи (школа ожирения) [4, 42, 51, 55, 58, 59].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Всем пациентам рекомендуется диета — стол № 8 по Певзнеру — и физическая нагрузка. Согласно рекомендациям ВОЗ, адекватная физическая активность (ФА) для детей и подростков в возрасте 5–17 лет подразумевает ежедневные занятия продолжительностью не менее 60 минут в день. ФА свыше 60 минут в день дает дополнительные преимущества для здоровья [42–44].

Медикаментозная терапия ожирения у подростков ограничена. Единственный препарат, разрешенный для лечения ожирения у детей старше 12 лет в Российской Федерации, — это орлистат. Орлистат — ингибитор желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в тонкой кишке. В результате действия препарата нарушается расщепление пищевых жиров и уменьшается их всасывание, поэтому рекомендуется дополнительное применение поливитаминов. После отмены препарата его действие быстро прекращается, а активность липаз восстанавливается [42, 43, 45].

Применение препаратов метформина в педиатрической группе разрешено для пациентов старше 10 лет с установленным диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» [42].

Одним из подходов к лечению и профилактике ожирения и связанных с ним заболеваний может быть нацеливание на передачу сигналов желчных кислот с помощью природных, полусинтетических или синтетических препаратов, которые связываются с рецепторами

желчных кислот [1, 3, 16]. Однако до сих пор неясно, активация или ингибиование путей желчных кислотных рецепторов наиболее выгодно при патологических условиях, связанных с ожирением и его осложнениями.

Было показано, что бariatрическая хирургия у взрослых приводит к значительному и устойчивому снижению ИМТ и ряда сопутствующих ожирению заболеваний, а также снижает смертность [49–52]. Как следствие в некоторых странах бariatрическая хирургия проводилась у подростков с тяжелым ожирением в течение нескольких десятилетий [1, 12, 14, 40].

По результатам международных клинических исследований применение бariatрической хирургии у детей и подростков в сравнении со взрослыми сопровождается большим процентом послеоперационных осложнений, низкой комплаентностью в послеоперационном периоде, высоким процентом рецидивов набора массы тела [42, 43, 46–48].

В Российской Федерации проведение бariatрических операций для лечения ожирения у лиц младше 18 лет не разрешено [43].

Таким образом, желчные кислоты в сыворотке крови могут стать одним из биомаркеров в диагностике ожирения, более глубокое изучение которых будет способствовать появлению новых возможностей в лечении этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автомонова Т.С., Алешина Е.И., Афончикова О.Л., Ахметов И.И., Барышникова Н.В., Бельмер СВ, Белоусова Л.Н., Воронцова Л.В., Гуркина Е.Ю., Гурова М.м., Гусева А.А., Егорова Э.С., Калашникова В.А., Калинина Е.Ю., Кедринская А.Г., Комиссарова М.Ю., Комолкин И.А., Косенкова Т.В., Краснов А.И., Кузьмина Д.А., Куприенко Н.Б., Лебедев А.В., Лейна Л.М., Леонова И.А., Маявская С.И., Милявская И.Р., Новикова В.П., Образцова Г.И., Павловская Е.В., Петрова Н.В., Петровский А.Н., Протопопова О.А., Рындина Е.С., Смирнова Н.Н., Строкова Т.В., Файзуллина Р.А., Фишман М.Б., Хавкин А.И., Шакирова А.Т. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. Под. ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. СПб.; 2019: 582.
2. Алешина Е.И., Ахметов И.И., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., и др. Воронцова Л.В., Гурова М.М., Гусева А.А., Егорова Э.С., Калашникова В.А., Калинина Е.Ю., Комиссарова М.Ю., Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Петровский А.Н., Файзуллина Р.А., Фишман М.Б., Шакирова А.Т. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей. СПб.: СпецЛит; 2016.
3. Алешина Е.И., Комиссарова М.Ю., Новикова В.П., Калинина Е.Ю. Особенности хронического гастродуоденита у детей с сопутствующим ожирением I–II степени. Врач аспирантуры. 2012. 51 (2.2): 257–65.
4. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Балакирева Е.Е., Гречаный С.В., Гурова М.М., Комарова О.Н., Комиссарова М.Ю., Кочергина Т.А., Кощавцев А.Г., Николаева Н.О., Седов В.М., Токаревич К.К., Троицкая Л.А., Тюрин А.Г., Хоршинина Л.П., Щербакова М.Ю. Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. СПб.; 2015.
5. Брус Т., Васильев А. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. Russian Biomedical Research. 2020; 5(1): 18–25.
6. Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александрович Ю.С. и др. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты. Педиатр. 2019; 10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78
7. Волкова И.С., Косенкова Т.В., Новикова В.П., Леонова И.А. Психологические особенности детей и подростков при ожирении. In: Актуальные вопросы комплексной реабилитации детей: от теории к практике. Сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции: посвящается 110-летнему юбилею ГБУЗ Детский санаторий — Реабилитационный центр «Детские Дюны». 2016: 252–3.
8. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017; 2: 87–91.
9. Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе. Вопросы детской диетологии. 2014; 12(3): 36–45.
10. Гурова М.М., Новикова В.П., Гусева А.А. Состояние поджелудочной железы при ожирении у детей. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 332–43.
11. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7(3): 4–10.
12. Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(2): 4–10.
13. Захарченко В.М., Новикова В.П., Успенский Ю.П., Обуховская А.С. Медведева Т.В. Пищевое поведение у детей школьного возраста и влияющие на него факторы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2009; 4: 268–73.

14. Ильенко Л.И., Марьяновский А.А., Бельмер С.В., Денисова С.Н., Сенцова Т.Е., Кисляк О.А., Стадорубова А.В., Поляев Б.А., Горбунова В.Р., Хавкин А.И., Новикова В.П. Комплексный подход к снижению массы тела у детей и подростков с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом. 2-е издание, исправленное и дополненное. М.: 2018.
15. Калашникова В.А., Новикова В.П., Смирнова Н.Н., Волкова И.С. Качество жизни у подростков с ожирением и сопутствующими заболеваниями. Профилактическая и клиническая медицина. 2018; 1(66): 38–43.
16. Комиссарова М.Ю., Новикова В.П., Юрьев В.В. Индекс массы тела — отражение развития тощей и жировой массы тела у детей. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2007; 8(4): 33–6.
17. Косенкова Т. В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи. Медицина: теория и практика. 2019; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-oz>.
18. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Айламазян Э.К., Власов Н.Н., Гриневич В.Б., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Хорошинина Л.П., Жесткова Н.В., Орешко Л.С., Дуданова О.П., Добрица В.П., Турьева Л.В., Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р., Венцак Е.В., Алешина Е.И., Гурова М.М., Горячева Л.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, 2-я версия. Терапия. 2017; 3 (13): 6–23.
19. Леонова И.А., Новикова В.П., Протопопова О.А. Значение лечебной физкультуры и физической активности при лечении ожирения у детей. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 439–56.
20. Новикова В.П., Алешина Е.И., Комиссарова М.Ю. Состояние толстой кишки при ожирении. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.; 2018: 343–59.
21. Новикова В.П., Гурова М.М., Хавкин А.И. Микробиота кишечника и ожирение. В кн.: Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О., Алешин А.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Волынец Г.В., Гасилина Т.В., Гончар Н.В., Гурова М.М., Ермоленко К.Д., Ипполитов Ю.А., Калинина Е.Ю., Кафарская Л.И., Комарова О.Н., Косенкова Т.В., Новикова В.П., Осмаловская Е.А., Ситкин С.И. и др. Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушение, коррекция. М.: Медпрактика-М; 2020: 337–48.
22. Новикова В.П., Калашникова В.А. Состояние желчевыводящих путей при ожирении у детей. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 303–18.
23. Новикова В.П., Калашникова В.А., Смирнова Н.Н. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением. В кн.: Хирургия. 2019; 3: 25–9.
24. Новикова В.П., Калашникова В.А. Состояние печени при ожирении у детей. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 318–32.
25. Новикова В.П., Косенкова Т.В. Состояние дыхательной системы у детей при ожирении. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 212–36.
26. Новикова В.П., Петровский А.Н. Состояние желудка при ожирении у детей. В кн.: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 282–92.
27. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. Проблемы Эндокринологии. 2015; 61(2): 39. <https://doi.org/10.14341/probl201561239-44>.
28. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатр. 2019; 2: 83–7.
29. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. СПб.; 2004.
30. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Чернова Л.А. Ожирение у подростков. СПб.; 2003.
31. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков по ред. О.В. Васюковой.
32. Фишман М.Б., Новикова В.П. Показания к хирургическому лечению ожирения у подростков. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(4): 42–9.
33. Фишман М.Б., Новикова В.П. Хирургическое лечение ожирения у подростков. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(6): 31–8.
34. Хавкин А.И., Жирнова С.А., Новикова В.П. Биологическое и клиническое значение интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в клинической практике. Вопросы детской диетологии. 2020; 18(1): 56–62.
35. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74.
36. Хавкин А.И., Новикова В.П., Абдурахманова А.А. Серотонин: биологическая роль и клиническое значение. Вопросы диетологии. 2020; 10(2): 44–50. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-2-44-50.
37. Baltasar A., Lantsberg L., Rosental R.J., Scott A. Sh., Алешина Е.И., Агафонов П.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., Беркович О.А., Беляева О.Д., Вартанова И.В., Волкова А.Р., Воронцова Л.В.,

- Галактионов Д.А., Гладышев Д.В., Гурова М.М., Гусева А.А., Дора С.В., Дыгун О.Д., Казаченко А.А. и др. Основы бariatрической медицины. Практическое руководство. СПб.; 2019.
38. Bouchard L. Epigenetics and fetal metabolic programming: A call for integrated research on larger cohorts. *Diabetes*. 2013; 62: 1026–8. DOI: 10.2337/db12-1763.
 39. Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007; 117: 13–23. DOI: 10.1136/bmjj.320.7244.1240.
 40. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 2007; 30(Suppl 2): 169–174. DOI: 10.2337/dc07-s211.
 41. Dubnov-Raz G., Berry E.M. The dietary treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37(4): 873–86. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.08.002.
 42. Freedman D.S., Khan L.K., Serdula M.K., Ogden C.L., Dietz W.H. Racial and ethnic differences in secular trends for childhood BMI, weight, and height. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14(2): 301–8. DOI: 10.1038/oby.2006.39.
 43. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of obesity among schoolchildren in St. Petersburg. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(S3): A366. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.866.
 44. Higgins V., Adeli K. Pediatric metabolic syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *EJIFCC*. 2017; 28(1): 25–42.
 45. Ho M., Garnett S.P., Baur L.A., Burrows T., Stewart L., Neve M., Collins C. Impact of Dietary and Exercise Interventions on Weight Change and Metabolic Outcomes in Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA Pediatr*. 2013; 167: 759–68. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.1453.
 46. Hornberger L. L., & Lane M.A. Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2020. e2020040279. DOI: 10.1542/peds.2020-040279.
 47. Huang J.S., Barlow S.E., Quiros-Tejeira R.E., Scheimann A., Skelton J., Suskind D., Tsai P., Uko V., Warolin J.P. Consensus Statement: Childhood Obesity for Pediatric Gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 99–109. DOI: 10.1210/jg.2016-2573.
 48. Hu X., Bonde Y., Eggertsen G., Rudling M. Murcholic bile acids are potent regulators of bile acid synthesis via a positive feedback mechanism. *Journal of internal medicine*. 2014; 275: 27–38. DOI: 10.1111/joim.12140.
 49. Huang J.S., Chun S., Sandhu A., Terrones L. Quality Improvement in Childhood Obesity Management through the Maintenance of Certification Process. *J Pediatr*. 2013; 163: 1313–6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.011.
 50. Hubbard V.S. Defining overweight and obesity: what are the issues? *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 1067–8. DOI: 10.1093/ajcn/72.5.1067.
 51. Joan C. Han, Ram Weiss. Obesity, Metabolic Syndrome and Disorders of Energy Balance In. *Sperling Pediatric Endocrinology* — 5th Edition — Philadelphia PA: Saunders Elsevier; 2020: 939–1004.
 52. Karra E., Chandarana K., Batterham R.L. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol*. 2009; 587: 19–25. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.164269.
 53. Lee M., Korner J. Review of physiology, clinical manifestations, and management of hypothalamic obesity in humans. *Pituitary*. 2009; 12: 87–95. DOI: 10.1007/s11102-008-0096-4.
 54. Li L., Moira A.P., de, Power C. Changing influences on childhood obesity: a study of two generations of the 1958 British birth cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2009; 63(Suppl 2): 27–27. DOI: 10.1093/aje/kwq083.
 55. Lobstein T. Commentary: which child obesity definitions predict health risk? *Ital. J Pediatr*. 2017; 43. DOI: 10.1186/s13052-017-0337-0.
 56. Maffetone P.B., Rivera-Dominguez I., Laursen P.B. Overfat and underfat: new terms and definitions long overdue. *Front Public Health*. 2017; 4: 279. DOI: 10.3389/fpubh.2016.00279.
 57. Nicolai J.P., Lupiani J.H., Wolf A.J. An Integrative approach to obesity. In: Rakel D., editor. *Integrative Medicine*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders (Elsevier); 2012: 364–75. DOI: 10.1016/j.pcl.2007.10.006.
 58. Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H., Smith G.D., Cook D.G. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. 2005; 115: 1367–77. DOI: 10.1542/peds.2004-1176.
 59. Ramachandrappa S., Farooqi I.S. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest*. 2011; 121: 2080–6. DOI: 10.1172/JCI46044.
 60. Skinner A.C., Perrin EM{C}, Skelton J.A. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999–2014. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24(5): 1116–23. DOI: 10.1002/oby.21497.
 61. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henrissat B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009; 457: 480–4. DOI: 10.1038/nature07540.
 62. Vorontsov P.V., Gurova M.M., Novikova V.P., Procopova N.E. Proatherogenic composition of intestinal microbiota in overweight and obese children. *Obesity Facts*. 2019; 12(S1): 193.
 63. Wang C., Yang C., Chang J.Y., You P., Li Y., Jin C., Luo Y., Li X., McKeehan W.L., Wang F. Hepatocyte FRS2alpha is Essential for the Endocrine Fibroblast

Growth Factor to Limit the Amplitude of Bile Acid Production Induced by Prandial Activity. *Current molecular medicine*. 2014; 14: 703–11.

REFERENCES

1. Avtomonova T.S., Aleshina E.I., Afonchikova O.L., Ahmetov I.I., Baryshnikova N.V., Bel'mer SV, Belousova L.N., Voroncova L.V., Gurkina E. Ju., Gurova M.m., Guseva A.A., Egorova Je.S., Kalashnikova V.A., Kalinina E. Ju., Kedrinskaja A.G., Komisarova M. Ju., Komolkin I.A., Kosenkova T.V., Krasnov A.I., Kuz'mina D.A., Kuprienko N.B., Lebedev A.V., Leina L.M., Leonova I.A., Maljavskaja S.I., Miljavskaja I.R., Novikova V.P., Obrazcova G.I., Pavlovskaja E.V., Petrova N.V., Petrovskij A.N., Protopopova O.A., Ryndina E.S., Smirnova N.N., Strokova T.V., Fajzullina R.A., Fishman M.B., Havkin A.I., Shakirova A.T. *Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej*. [Multidisciplinary problems of obesity in children]. Pod.red.V.P.Novikovo, M.M. Gurovoj. Sankt-Peterburg; 2019: 582. (in Russian).
2. Aleshina E.I., Ahmetov I.I., Baryshnikova N.V., Belousova L.N., i dr. Voroncova L.V., Gurova M.M., Guseva A.A., Egorova Je.S., Kalashnikova V.A., Kalinina E. Ju., Komissarova M. Ju., Kuz'mina D.A., Novikova V.P., Petrovskij A.N., Fajzullina R.A., Fishman M.B., Shakirova A.T. *Zheludochno-kishechnyj trakt i ozhirenje u detej*. [Gastrointestinal tract and obesity in children]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2016. (in Russian).
3. Aleshina E.I., Komissarova M. Ju., Novikova V.P., Kalinina E. Ju. *Osobennosti hronicheskogo gastroduodenita u detej s soputstvujushhim ozhireniem I-II stepeni*. [Features of chronic gastroduodenitis in children with concomitant obesity I-II degree]. *Vrach aspirant*. 2012; 51(2.2): 257–65. (in Russian).
4. Bel'mer S.V., Havkin A.I., Novikova V.P., Balakireva E.E., Grechanyj S.V., Gurova M.M., Komarova O.N., Komissarova M. Ju., Kochergina T.A., Koshhavcev A.G., Nikolaeva N.O., Sedov V.M., Tokarevich K.K., Troickaja L.A., Tjurin A.G., Horoshchina L.P., Shherbakova M. Ju. *Pishchevoe povedenie i pishchevoe programmirovanie u detej*. [Eating behavior and food programming in children]. Sankt-Peterburg; 2015. (in Russian).
5. Brus T., Vasil'ev A. *Sovremennoe predstavlenie o nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni*. [Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease]. *Russian Biomedical Research*. 2020; 5(1): 18–25 (in Russian).
6. Bulavko Ya.E., Uspenskij Yu.P., Aleksandrovich Yu.S., i dr. *Formirovanie metabolicheskogo sindroma v detskom vozraste: teoreticheskie i prikladnye klinicheskie aspeky* [Formation of the metabolic syndrome in childhood: theoretical and applied clinical aspects]. Pe-
- diatr. 2019; 10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78 (in Russian).
7. Volkova I.S., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Leonova I.A. *Psichologicheskie osobennosti detej i podrostkov pri ozhirenii*. [Psychological characteristics of children and adolescents with obesity]. In: *Aktual'nye voprosy kompleksnoj reabilitacii detej: ot teorii k praktike*. Sbornik trudov Mezhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii: posvjashhaetsja 110-letnemu jubileju GBUZ Detskij sanatorij — Reabilitacionnyj centr «Detskie Djuny». 2016: 252–3. (in Russian).
8. Grinevich V.B., Sas E.I. *Fiziologicheskie jeffekty zhelchnyh kislot*. [Physiological effects of bile acids]. RMZh. Medicinskoe obozrenie. 2017; 2: 87–91. (in Russian).
9. Gurova M.M. *Jepidemiologija ozhirenija u detej na sovremennom jetape*. [Epidemiology of obesity in children at the present stage]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2014; 12 (3): 36–45. (in Russian).
10. Gurova M.M., Novikova V.P., Guseva A.A. *Sostojanie podzheludochnoj zhelezy pri ozhirenii u detej*. [The condition of the pancreas in obesity in children]. V kn.: *Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej*. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 332–43. (in Russian).
11. Gurova M.M., Novikova V.P., Havkin A.I. *Sostojanie kishechnoj mikrobioti i kliniko-metabolicheskie osobennosti u detej s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem*. [The state of the intestinal microbiota and clinical and metabolic features in children with overweight and obesity]. *Dokazatel'naja gastroenterologija*. 2018; 7 (3): 4–10. (in Russian).
12. Evsjutina Ju.V., Ivashkin V.T. *Metabolizm zhelchnyh kislot, zabolevaniya pecheni i mikrobiom*. [Bile acid metabolism, liver and microbiome diseases]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2018; 28(2): 4–10. (in Russian).
13. Zaharchenko V.M., Novikova V.P., Uspenskij Ju.P., Obuhovskaja A.S. *Medvedeva T.V. Pishchevoe povedenie u detej shkol'nogo vozrasta i vlijajushchie na nego faktory*. [Eating behavior in schoolchildren and factors influencing it]. *Vestnik Sankt Peterburgskogo universiteta. Medicina*. 2009; 4: 268–73. (in Russian).
14. Il'enko L.I., Mar'janovskij A.A., Bel'mer S.V., Denisova S.N., Sencova T.E., Kislyak O.A., Starodubova A.V., Poljaev B.A., Gorbunova V.R., Havkin A.I., Novikova V.P. *Kompleksnyj podhod k snizheniju massy tela u detej i podrostkov s izbytochnoj massoj tela, ozhireniem i metabolicheskim sindromom*. [An integrated approach to weight loss in children and adolescents with overweight, obesity and metabolic syndrome]. 2-e izdanie, ispravленное и дополненное. Moskva; 2018. (in Russian).
15. Kalashnikova V.A., Novikova V.P., Smirnova N.N., Volkova I.S. *Kachestvo zhizni u podrostkov s ozhireniem*. (in Russian).

- niem i soputstvujushimi zabolеваниjami. [Quality of life in adolescents with obesity and comorbidities]. Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina. 2018; 1 (66): 38–43. (in Russian).
16. Komissarova M. Ju., Novikova V.P., Jur'ev V.V. Indeks massy tela-otrazhenie razvitiya toshhej i zhirovoj massy tela u detej. [Body mass index is a reflection of the development of lean and fat body mass in children]. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoy akademii im. I.I. Mechnikova. 2007; 8(4): 33–6. (in Russian).
17. Kosenkova T.V., Novikova V.P. Bronhial'naja astma i ozhirenje u detej. Mehanizmy vzaimosvjazi. [Bronchial asthma and obesity in children. Interconnection mechanisms]. Medicina: teorija i praktika. 2019; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bronhialnaya-astma-i-oz> (in Russian).
18. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaja L.A., Konev Ju.V., Selivers-tov P.V., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Avalueva E.B., Ajlamazjan Je.K., Vlasov N.N., Grinevich V.B., Kornienko E.A., Novikova V.P., Horoshinina L.P., Zhestkova N.V., Oreshko L.S., Dudanova O.P., Dobrica V.P., Tur'eva L.V., Tirikova O.V., Kozlova N.M., Eliseev S.M., Gumerov R.R., Vencak E.V., Aleshina E.I., Gurova M.M., Gorjacheva L.G. Ne-alkogol'naja zhirovaja bolezni: klinika, diagnostika, lechenie (rekomenedacii dlja terapevtov, 2-ja versija). [Non-alcoholic fatty liver disease: clinical picture, diagnosis, treatment (recommendations for therapists, 2nd version)]. Terapija. 2017; 3 (13): 6–23. (in Russian).
19. Leonova I.A., Novikova V.P., Protopopova O.A. Znachenie lechebnoj fizkul'tury i fizicheskoy aktivnosti pri lechenii ozhirenija u detej. [The importance of physical therapy and physical activity in the treatment of obesity in children]. V kn.: Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 439–56. (in Russian).
20. Novikova V.P., Aleshina E.I., Komissarova M. Ju. Sostojanie tolstoj kishki pri ozhirenii. [The condition of the large intestine in obesity]. V kn.: Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej. Sankt-Peterburg; 2018: 343–59. (in Russian).
21. Novikova V.P., Gurova M.M., Havkin A.I. Mikrobiota kishechnika i ozhirenje. [Gut microbiota and obesity]. V kn.: Bel'mer S.V., Havkin A.I., Aleshina E.O., Aleshkin A.V., Behtereva M.K., Bogdanova N.M., Bojcová E.A., Volyneč G.V., Gasilina T.V., Gonchar N.V., Gurova M.M., Ermolenko K.D., Ippolitov Ju.A., Kalinina E. Ju., Kafarskaja L.I., Komarova O.N., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Osmalovskaja E.A., Sitkin S.I. i dr. Pod redakcijey S.V. Bel'mera i A.I. Havkina. Kishechnaja mikrobiota u detej: norma, narushenie, korrekcija. Moskva: Medpraktika-M; 2020: 337–48. (in Russian).
22. Novikova V.P., Kalashnikova V.A. Sostojanie zhelchevyvodjashhih putej pri ozhirenii u detej. [The state of the biliary tract in obesity in children]. V kn.: Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 303–18. (in Russian).
23. Novikova V.P., Kalashnikova V.A., Smirnova N.N. Diagnostika nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u detej s ozhireniem. [Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in obese children]. V kn.: Hirurgija. 2019; 3: 25–9. (in Russian).
24. Novikova V.P., Kalashnikova V.A. Sostojanie pecheni pri ozhirenii u detej. [Liver condition in obesity in children]. V kn.: Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 318–32. (in Russian).
25. Novikova V.P., Kosenkova T.V. Sostojanie dyhatel'noj sistemy u detej pri ozhirenii. [The state of the respiratory system in children with obesity]. V kn.: Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 212–36. (in Russian).
26. Novikova V.P., Petrovskij A.N. Sostojanie zheludka pri ozhirenii u detej. [Stomach condition for obesity in children]. V kn.: Mul'tidisciplinarnye problemy ozhirenija u detej. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 282–92. (in Russian).
27. Peterkova V.A., Vasjukova O.V. K voprosu o novoj klassifikacii ozhirenija u detej i podrostkov. [On the issue of a new classification of obesity in children and adolescents]. Problemy Jendokrinologii. 2015; 61(2): 39. <https://doi.org/10.14341/probl201561239-44>. (in Russian).
28. Petrenko Ju.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. Biologicheskaja i patofiziologicheskaja znachimost' adiponektina. [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. Pediatr. 2019; 2: 83–7. (in Russian).
29. Stroev Yu.I., Churilov L.P. Endokrinologiya podrostkov. [Endocrinology of adolescents]. Sankt-Peterburg; 2004. (in Russian).
30. Stroev Yu.I., Churilov L.P., Bel'gov A. Yu., Chernova L.A. Ozhirenje u podrostkov. [Obesity in adolescents]. Sankt-Peterburg; 2003. (in Russian).
31. Federal'nye klinicheskie rekomenedacii po diagnostike i lecheniju ozhirenija u detej i podrostkov pod red. O.V. Vasjukovo. [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents, ed. O.V. Vasjukova]. (in Russian).
32. Fishman M.B., Novikova V.P. Pokazaniya k hirurgicheskemu lecheniju ozhirenija u podrostkov. [Indications for surgical treatment of obesity in adolescents]. Voprosy detskoj dietologii. 2018; 16(4): 42–9. (in Russian).
33. Fishman M.B., Novikova V.P. Hirurgicheskoe lechenie ozhirenija u podrostkov. [Surgical treatment of obesity in adolescents]. Voprosy detskoj dietologii. 2018; 16(4): 42–9. (in Russian).

- ty in adolescents]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2018; 16(6): 31–8. (in Russian).
34. Havkin A.I., Zhirnova S.A., Novikova V.P. Biologicheskoe i klinicheskoe znachenie intestinal'nogo belka, svjazyvajushhego zhirnye kisloty, v klinicheskoy praktike. [Biological and clinical significance of intestinal fatty acid binding protein in clinical practice]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2020; 18(1): 56–62. (in Russian).
35. Havkin A.I., Kolosova A.D., Novikova V.P. Biologicheskaja rol' i klinicheskoe znachenie leptina v pediatrii. [The biological role and clinical significance of leptin in pediatrics]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2020; 15(4): 69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74. (in Russian).
36. Havkin A.I., Novikova V.P., Abdurahmanova A.A. Serotonin: biologicheskaja rol' i klinicheskoe znachenie. [Serotonin: biological role and clinical significance]. *Voprosy dietologii*. 2020; 10(2): 44–50. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-2-44-50. (in Russian).
37. Baltasar A., Lantsberg L., Rosental R.J., Scott A. Sh., Aleshina E.I., Agafonov P.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N., Berkovich O.A., Beljaeva O.D., Vartanova I.V., Volkova A.R., Voroncova L.V., Galaktionov D.A., Gladyshev D.V., Gurova M.M., Guseva A.A., Dora S.V., Dygun O.D., Kazachenko A.A. i dr. Osnovy bariatricheskoy mediciny. Prakticheskoe rukovodstvo. [Fundamentals of Bariatric Medicine. A practical guide]. Sankt-Peterburg; 2019. (in Russian).
38. Bouchard L. Epigenetics and fetal metabolic programming: A call for integrated research on larger cohorts. *Diabetes*. 2013; 62: 1026–8. DOI: 10.2337/db12-1763.
39. Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007; 117: 13–23. DOI: 10.1136/bmjj.320.7244.1240.
40. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 2007; 30(Suppl 2): 169–174. DOI: 10.2337/dc07-s211.
41. Dubnov-Raz G., Berry E.M. The dietary treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37(4): 873–86. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.08.002.
42. Freedman D.S., Khan L.K., Serdula M.K., Ogden C.L., Dietz W.H. Racial and ethnic differences in secular trends for childhood BMI, weight, and height. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14(2): 301–8. DOI: 10.1038/oby.2006.39.
43. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of obesity among schoolchildren in St. Petersburg. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(S3): A366. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.866.
44. Higgins V., Adeli K. Pediatric metabolic syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *EJIFCC*. 2017; 28(1): 25–42.
45. Ho M., Garnett S.P., Baur L.A., Burrows T., Stewart L., Neve M., Collins C. Impact of Dietary and Exercise Interventions on Weight Change and Metabolic Outcomes in Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA Pediatr*. 2013; 167: 759–68. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.1453.
46. Hornberger L.L., Lane M.A. Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2020. e2020040279. DOI: 10.1542/peds.2020-040279.
47. Huang J.S., Barlow S.E., Quiros-Tejeira R.E., Scheimann A., Skelton J., Suskind D., Tsai P., Uko V., Warolin J.P. Consensus Statement: Childhood Obesity for Pediatric Gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 99–109. DOI: 10.1210/jc.2016-2573.
48. Hu X., Bonde Y., Eggertsen G., Rudling M. Muricholic bile acids are potent regulators of bile acid synthesis via a positive feedback mechanism. *Journal of internal medicine*. 2014; 275: 27–38. DOI: 10.1111/joim.12140.
49. Huang J.S., Chun S., Sandhu A., Terrones L. Quality Improvement in Childhood Obesity Management through the Maintenance of Certification Process. *J Pediatr*. 2013; 163: 1313–6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.011.
50. Hubbard V.S. Defining overweight and obesity: what are the issues? *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 1067–8. DOI: 10.1093/ajcn/72.5.1067.
51. Joan C. Han, Ram Weiss. Obesity, Metabolic Syndrome and Disorders of Energy Balance In: Sperling Pediatric Endocrinology — 5th Edition — Philadelphia PA: Saunders Elsevier; 2020: 939–1004.
52. Karra E., Chandarana K., Batterham R.L. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol*. 2009; 587: 19–25. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.164269.
53. Lee M., Korner J. Review of physiology, clinical manifestations, and management of hypothalamic obesity in humans. *Pituitary*. 2009; 12: 87–95. DOI: 10.1007/s11102-008-0096-4.
54. Li L., Moira A.P., de, Power C. Changing influences on childhood obesity: a study of two generations of the 1958 British birth cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2009; 63(Suppl 2): 27–27. DOI: 10.1093/aje/kwq083.
55. Lobstein T. Commentary: which child obesity definitions predict health risk? *Ital J Pediatr*. 2017; 43. DOI: 10.1186/s13052-017-0337-0.
56. Maffetone P.B., Rivera-Dominguez I., Laursen P.B. Overfat and underfat: new terms and definitions long overdue. *Front Public Health*. 2017; 4: 279. DOI: 10.3389/fpubh.2016.00279.
57. Nicolai J.P., Lupiani J.H., Wolf A.J. An Integrative approach to obesity. In: Rakel D., editor. *Integrative Medicine*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders (Elsevier); 2012: 364–75. DOI: 10.1016/j.pcl.2007.10.006.
58. Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H., Smith G.D., Cook D.G. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. 2005; 115: 1367–77. DOI: 10.1542/peds.2004-1176.

59. Ramachandrappa S., Farooqi I.S. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest.* 2011; 121: 2080–6. DOI: 10.1172/JCI46044.
60. Skinner A.C., Perrin EM{C}, Skelton J.A. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999–2014. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24(5): 1116–23. DOI: 10.1002/oby.21497.
61. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henrissat B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457: 480–4. DOI: 10.1038/nature07540.
62. Vorontsov P.V., Gurova M.M., Novikova V.P., Prokopeva N.E. Proatherogenic composition of intestinal-microbiota in overweight and obese children. *Obesity Facts.* 2019; 12(S1): 193.
63. Wang C., Yang C., Chang J.Y., You P., Li Y., Jin C. et al. Hepatocyte FRS2alpha is Essential for the Endocrine Fibroblast Growth Factor to Limit the Amplitude of Bile Acid Production Induced by Prandial Activity. *Current molecular medicine.* 2014; 14: 703–11.

УДК 612.015.3+577.171.55+616.65-002-007.61-053.8+616.43+613.84

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА АНДРОГЕНОВ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

© Александр Олегович Поздняк¹, Азат Газинурович Фатхуллин²

¹ Казанская государственная медицинская академия. 420012, г. Казань, Респ. Татарстан, ул. Бутлерова, д. 36

² Городская поликлиника № 21. 420139, г. Казань, Респ. Татарстан, ул. Рихарда Зорге, д. 103

Контактная информация: Александр Олегович Поздняк — д.м.н., профессор, декан терапевтического факультета. E-mail: pozd-alexandr@rambler.ru

Поступила: 11.01.2021

Одобрена: 10.03.2021

Принята к печати: 19.03.2021

РЕЗЮМЕ: *Введение.* Нарушение метаболизма у мужчин репродуктивного возраста — распространенная проблема, ее причины и взаимосвязь с другими заболеваниями и патологическими состояниями изучены недостаточно. *Цели и задачи.* Изучить особенности обмена андрогенов у мужчин репродуктивного возраста при различных эндокринных и распространенных хронических заболеваниях. Выявить наличие и выраженность нарушения обмена андрогенов и выработать рекомендации по коррекции этих нарушений.

Методы. В исследовании участвовали 160 пациентов-мужчин в возрасте от 25 до 45 лет. Из них 40 человек были с диагностированным сахарным диабетом 2-го типа, 20 человек — с ожирением II–III степени, 20 человек — с некомпенсированным первичным гипотиреозом, 20 человек — с компенсированным первичным гипотиреозом, 20 человек — с хроническим простатитом вне стадии обострения, 20 человек — сadenомой простаты, 20 человек — с хроническим бронхитом, опосредованным курением (остальные пациенты из 6 групп — некурящие). Все пациенты в исследуемых группах состоят в браке, живут регулярной половой жизнью (минимум 2 половых контакта в неделю), имеют детей, не употребляют алкоголь, наркотики, не имеют в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, психических отклонений. Для оценки выраженности нарушений обмена андрогенов исследовались уровни лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона, дигидротестостерона, эстрадиола, тиреоторопного гормона и тироксина крови для выявления пациентов с гипотиреозом (в том числе для определения компенсации гипотиреоза). У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа исследовался уровень гликированного гемоглобина. Для определения степени компенсации нарушений углеводного обмена пациенты с сахарным диабетом распределены в две подгруппы: 1 — уровень гликированного гемоглобина до 7,5%; 2 — уровень гликированного гемоглобина более 7,5%. **Результаты.** Риск развития нарушений обмена андрогенов возрастает при сахарном диабете 2-го типа, ожирении,adenоме простаты, хроническом простатите, а также при некомпенсированном гипотиреозе, в свою очередь компенсация гипотиреоза приводит к восстановлению обмена андрогенов. **Выводы:** нарушение метаболизма андрогенов имеет достаточно высокую распространенность при различных хронических заболеваниях и эндокринных нарушениях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболизм андрогенов; сахарный диабет 2-го типа; ожирение;adenома предстательной железы; хронический простатит; гипотиреоз; курение.

FEATURES OF ANDROGEN METABOLISM IN COMMON DISEASES IN MEN OF REPRODUCTIVE AGE

© Alexander O. Pozdnyak¹, Azat G. Fatkullin²

¹ Kazan State Medical Academy. 420012, Kazan, Rep. Tatarstan, st. Butlerova, 36

² City polyclinic № 21. 420139, Kazan, Rep. Tatarstan, st. Richard Sorge, 103

Contact information: Aleksander O. Pozdnyak — Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Therap. E-mail: pozd-alexandr@rambler.ru

Received: 11.01.2021

Revised: 10.03.2021

Accepted: 19.01.2021

SUMMARY: **Background.** Metabolism disorders in men of reproductive age common problem, its causes and relationship with other diseases and pathological conditions have not been studied enough. **Purposes and tasks.** To study the features of the metabolism of androgens in men of reproductive age with various endocrine and common chronic diseases and to assess the presence and severity of the disturbance of androgen metabolism and to develop recommendations for correction of androgen metabolism disorders. **Methods.** The study included 160 male patients aged 25–45 years. 40 of them at the time of the study were diagnosed type 2 diabetes, 20 — with II–III degrees of obesity, 20 — with uncompensated primary hypothyroidism, 20 — with compensated primary hypothyroidism, 20 — with chronic prostatitis without exacerbation, 20 — with prostate adenoma, 20 — with chronic bronchitis mediated by smoking (other patients from 6 groups were non-smokers). All patients in the study groups are married, have a regular sex life (at least 2 sexual contacts per week), have children, do not use alcohol, drugs, have no history of cardiovascular diseases or mental disorders. The levels of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosterone, and its active metabolite dihydrotestosterone, levels of the blood estradiol, and thyroidotropic hormone and thyroxine levels were also investigated to identify patients with hypothyroidism (as well as for the determination of hypothyroidism compensation). The level of glycated hemoglobin was studied in patients with type 2 diabetes mellitus to determine the degree of compensation of carbohydrate metabolism disorders; patients with diabetes mellitus were divided into two subgroups: 1 — glycated hemoglobin level is up to 7.5%; 2 — glycated hemoglobin level is more than 7.5%. The risk of development of androgen metabolism disorders increases in patients with type 2 diabetes mellitus (the most expressed risk was found in uncompensated diabetes mellitus patients), obesity, prostate adenoma, chronic prostatitis, and with uncompensated hypothyroidism; compensation of hypothyroidism leads to the restoration of androgen metabolism. Among patients with chronic bronchitis, no obvious androgen metabolism disorders were found. **Results.** The risk of androgen metabolism disorders increases in type 2 diabetes (the most pronounced risk of uncompensated diabetes), obesity, prostate adenoma, chronic prostatitis, as well as uncompensated hypothyroidism, compensation for hypothyroidism leads to the restoration of androgen metabolism. **Conclusions.** Violation of androgen metabolism has a fairly high prevalence in various chronic diseases and endocrine disorders.

KEY WORDS: metabolism of androgens; type 2 diabetes; obesity; prostate adenoma; chronic prostatitis; hypothyroidism; smoking.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения обмена андрогенов у мужчин репродуктивного возраста в настоящее время представляют достаточно острую проблему. Дефицит андрогенов приводит к нарушению половой функции у мужчин — эректильной дисфункции. Нарушение половой функции —

это не только медицинская, но и социальная проблема. Эректильная дисфункция — мощный удар по психическому здоровью молодого мужчины, нарушение половой функции приводит к развитию депрессивных состояний, снижению жизненного тонуса, самооценки мужчины, что негативно отражается и на социальной (общественной) жизни человека.

Причин развития андрогенного дефицита множество. Эректильная дисфункция может быть последствием различных соматических заболеваний, но и сам андрогенный дефицит является причиной развития целого ряда патологических состояний. В случае с нарушением обмена андрогенов возможно применение термина «порочный круг».

Нарушение обмена андрогенов наиболее распространено у пациентов, имеющих метаболические нарушения, в частности ожирение, сахарный диабет, а также при наиболее распространенных урологических заболеваниях — хроническом простатите и аденоме предстательной железы. К дефициту андрогенов также могут приводить и нарушения функции щитовидной железы, в частности гипотиреоз.

В мировом медицинском сообществе проведено множество исследований, посвященных андрогенам и их воздействию на соматическое здоровье мужчин. В частности, выявлено увеличение уровня общего и свободного тестостерона, снижение содержанияекс-связывающего глобулина, улучшение сексуальной функции на фоне оксигенотерапии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с тяжелой гипоксией и эректильной дисфункцией. В исследованиях [18] отмечено достоверное увеличение безжировой массы тела и силы дыхательной мускулатуры у мужчин с бронхоконъюнктивитом на фоне лечения нандронадеканоатом в дозе 50 мг каждые 2 недели и усиленного питания по сравнению с группами, где применялось плацебо и/или усиленное питание. В других исследованиях [12] были получены аналогичные результаты: применение тестостерона энантата 100 мг в неделю в сочетании с тренировками (по 45 мин 3 раза в неделю) у мужчин с ХОБЛ приводило к увеличению безжировой массы тела и мышечной силы [15], при изучении андрогенного статуса у мужчин с ХОБЛ выявили, что у 100% пациентов, постоянно принимавших системные глюкокортикоиды, был снижен уровень тестостерона, тогда как у больных, не получавших гормональной терапии, низкий уровень тестостерона определялся лишь в 45% случаев. При этом отмечены зависимости концентрации тестостерона от дозы глюкокортикоидов, а также худшие результаты теста с 6-минутной ходьбой по сравнению с контрольной группой установили, что по мере снижения концентрации тестостерона возрастает риск смертности от атеросклероза и ишемической бо-

лезни сердца (ИБС), увеличивается толщина комплекса интима-медиа в сонных артериях у этих пациентов, чаще развивается ожирение и сахарный диабет. Результаты ряда исследований говорят о снижении смертности приблизительно на 50% при проведении терапии тестостероном у мужчин с дефицитом тестостерона [16]. Кроме того, отмечено, что терапия тестостероном также уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний, уменьшает жировую, увеличивает мышечную ткань и снижает вероятность развития сахарного диабета [17].

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Изучить особенности обмена тестостерона и метаболитов андрогенов (дигидротестостерона и эстрадиола) у мужчин репродуктивного возраста при некоторых эндокринных и неэндокринных заболеваниях, поскольку нарушение обмена андрогенов — это междисциплинарная проблема, и ее решение должно рассматриваться комплексно: необходимо выяснить причину, наличие способствующих факторов и найти наиболее приемлемый вариант лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 160 пациентов-мужчин в возрасте от 25 до 45 лет. Из них 40 человек были с диагностированным сахарным диабетом 2-го типа, 20 человек — с ожирением II–III степени, 20 человек — с некомпенсированным первичным гипотиреозом, 20 человек — с компенсированным первичным гипотиреозом, 20 человек — с хроническим простатитом вне стадии обострения, 20 человек — с аденомой простаты, 20 человек — с хроническим бронхитом, определявшим курением (остальные пациенты из 6 групп — некурящие). Все пациенты в исследуемых группах состоят в браке, живут регулярной половой жизнью (минимум 2 половых контакта в неделю), имеют детей, не употребляют алкоголь, наркотики, не имеют в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, психических отклонений. Для оценки выраженности нарушений обмена андрогенов исследовались уровни лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона, дигидротестостерона, эстрадиола, тиреотропного гормона и тироксина крови для выявления пациентов с гипотиреозом (в том числе для определения

компенсации гипотиреоза). У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа исследовался уровень гликированного гемоглобина. Для определения степени компенсации нарушений углеводного обмена пациенты с сахарным диабетом распределены в две подгруппы: 1 — уровень гликированного гемоглобина до 7,5%; 2 — уровень гликированного гемоглобина более 7,5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенных исследований были получены следующие результаты: при аденоме предстательной железы у обследуемых мужчин продукция гонадотропных гормонов гипофиза и пролактина не нарушена. Уровень общего тестостерона у большинства больных находился в пределах нормальных значений, а у 30% — ниже нормальных показателей. При этом содержание дигидротестостерона не снижалось, напротив, у части пациентов (15%) показатели дигидротестостерона были ближе к верхней границе нормы. Уровень эстрadiола в 5% случаев был выше нормы, а у 35% — ближе к верхней границе нормы. Следовательно, при аденоме предстательной железы отмечается повышенная активность метаболических превращений тестостерона как в дигидротестостерон (что ведет к росту объема предстательной железы), так и в эстрadiол [4, 5].

Стоит упомянуть, что современные теории патогенеза аденомы простаты в подавляющем большинстве прямо или косвенно являются гормонально зависимыми [6, 8]:

- теория «стволовой» клетки;
- дигидротестостероновая теория;
- теория андрогенно-эстрогенного дисбаланса;
- теория стромально-эпителиальных взаимоотношений;
- теория ингибирования апоптоза (программированной смерти клетки);
- метаболическая (холестероловая) теория;
- воспалительная теория.

Вышесказанное подтверждает полученные данные.

При хроническом простатите у обследуемых мужчин продукция гонадотропных гормонов гипофиза не была нарушена. Содержание пролактина также находилось в пределах нормы, но у части обследуемых мужчин (20%) пролактин был ближе к верхней границе нормы. Уровень общего тестостерона у 35% исследуемых был ниже нормальных зна-

чений. Концентрация дигидротестостерона наблюдалась ближе к нижней границе нормы у 70% пациентов. Содержание эстрadiола в 20% случаев было ближе к верхней границе нормы. Таким образом, выявляется роль относительной гиперпролактинемии с соответствующим снижением образования дигидротестостерона из тестостерона и преобладанием эстрadiола у больных с хроническим простатитом [1–6].

Очевидна схожесть многих симптомов, приписываемых проявлениям хронического простатита, с симптоматикой андрогенодефицита: ухудшение самочувствия и общего состояния, ощущение усталости, раздражительность, нервозность, тревожность, депрессия, упадок жизненных сил, снижение либидо, частоты и способности сексуальных отношений [1, 2].

При ожирении у части обследуемых мужчин (10%) отмечалось снижение уровня лютеинизирующего гормона, еще у 20% — тенденция к его снижению. Показатели общего тестостерона у 20% пациентов с ожирением находились ближе к нижней границе нормы. Уровень эстрadiола у 20% обследуемых данной группы приближался к верхней границе нормы. Полученные данные свидетельствуют об относительной гиперэстрогенемии при ожирении ввиду активного образования эстрadiола из тестостерона в жировой ткани [3–5, 7, 10].

Важным фактором патогенеза и поддержания ожирения у мужчин является нарушение секреции тестостерона, которое наблюдается при ожирении, поскольку ароматаза избыточной жировой ткани в повышенных количествах превращает андрогены в эстрогены, которые оказывают ингибирующее действие на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона, что проявляется еще большим снижением уровня тестостерона [2, 9].

При компенсированном сахарном диабете 2-го типа у части обследуемых мужчин (40%) уровень лютеинизирующего гормона находился в пределах нормальных показателей, у 30% — на верхней границе нормы, а у 30% отмечено его снижение. Уровень фолликулостимулирующего гормона у всех обследуемых был в пределах нормальных значений. У 35% мужчин с сахарным диабетом 2-го типа отмечалось снижение уровня общего тестостерона ниже нормальных показателей, еще у 55% показатели общего тестостерона находились на нижней границе нормы, и только

у 10% обследуемых его концентрация была нормальной. У 30% пациентов этой группы уровень эстрадиола был выше нормальных значений. Содержание дигидротестостерона у всех мужчин было в пределах нормы, но отмечалась тенденция к его снижению до нижней границы нормы у 60% пациентов данной группы.

При некомпенсированном сахарном диабете 2-го типа у части обследуемых пациентов (30%) уровень лютеинизирующего гормона находился в пределах нормальных показателей, у 40% — на верхней границе нормативных показателей, а у 30% отмечено его незначительное снижение. Уровень фолликулостимулирующего гормона у всех обследуемых был в пределах нормальных значений. У 45% мужчин с сахарным диабетом 2-го типа отмечалось снижение уровня общего тестостерона ниже нормальных показателей, еще у 50% показатели общего тестостерона находились на нижней границе нормы, и только у 5% обследуемых его концентрация была в пределах нормативных показателей. У 45% пациентов этой группы уровень эстрадиола был выше нормативных показателей. Содержание дигидротестостерона у 55% мужчин данной подгруппы было на нижней границе нормы, а у 10% пациентов отмечалось снижение показателей ниже границ нормативных показателей.

Схема синтеза дигидротестостерона представлена на рисунке 1.

Можно предположить, что при сахарном диабете 2-го типа метаболизм тестостерона направлен в сторону реакции ароматазации с образованием эстрадиола, а активность бальфа-редуктазы снижена, что ведет к относительному дефициту дигидротестостерона [2, 7].

Снижение уровня тестостерона при сахарном диабете обусловлено уменьшением числа клеток Лейдига (вследствие ухудшения кровоснабжения testikuлярной ткани) и снижением на их поверхности числа рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ). Секреция ЛГ у таких больных находится в пределах нормы, что говорит о нарушении механизма отрицательной обратной связи. Возможны также функциональные нарушения секреции гонадотропинов [7].

В случае некомпенсированного сахарного диабета 2-го типа степень нарушений обмена андрогенов и, соответственно, клиническая картина андрогенного дефицита более выражены.

При хроническом бронхите у обследуемых мужчин продукция гонадотропных гормонов гипофиза не была нарушена. Содержание пролактина также находилось в пределах нормы, но у части обследуемых мужчин (20%) пролактин был ближе к верхней границе нормы. Уровень общего тестостерона у 100% исследуемых был в пределах нормальных значений. Концентрация дигидротестостерона была в норме

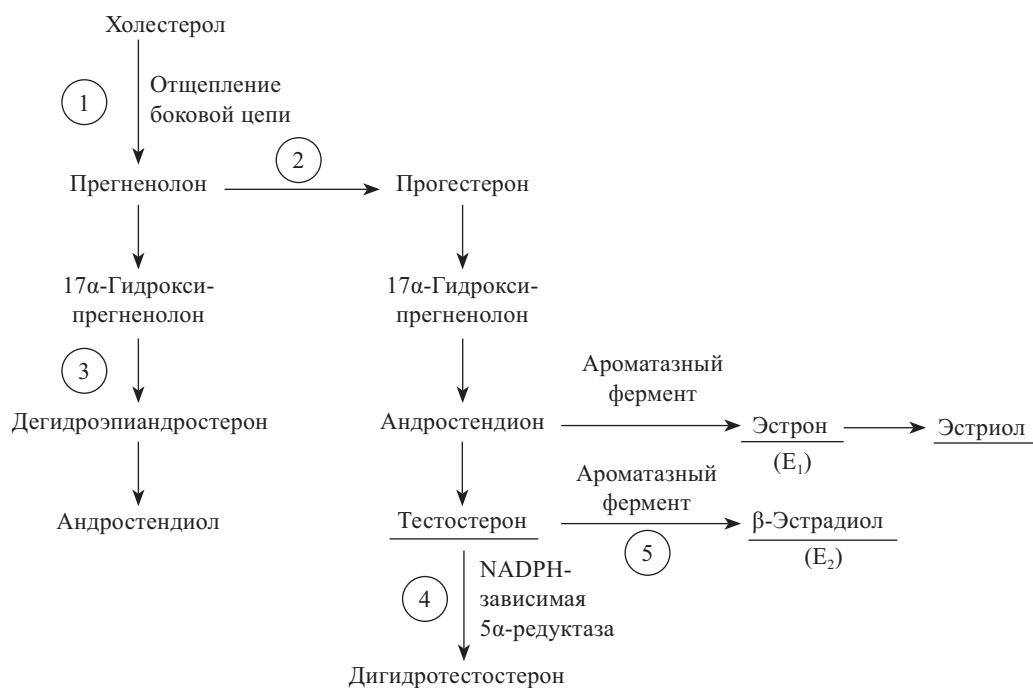


Рис. 1. Схема синтеза дигидротестостерона

Таблица 1

Показатели уровней гормонов в зависимости от заболеваний

Заболевание	ЛГ (мед/л)	ФСГ (мед/л)	ПРЛ (мед/л)	Тестостерон (нмоль/л)	Эстрadiол (пг/мл)	ДГТ (пг/мл)
Аденома простаты	5,7±1,9	7,0±0,94	175,0±7,90	4,93±0,73	64,5±2,52	762,5±21,8
Хронический простатит	5,05±0,87	7,1±0,55	201,5±8,66	4,47±0,67	62,15±3,15	242,5±12,5
Ожирение	1,35±0,15	8,6±0,91	289,4±8,78	8,05±0,95	68,15±1,15	221±4,56
Сахарный диабет 2-го типа компенсированный	1,5±0,2	9,2±0,78	199±4,54	4,6±0,81	77,1±2,1	314,6±7,5
Сахарный диабет 2-го типа некомпенсированный	1,4±0,3	9,7±0,52	217±5,1	4,1±0,9	81,2±2,3	290±5,5
Хронический бронхит	3,12±1,2	5,1±3,1	215±7,2	5,2±2,2	77,1±1,91	375,3±6,7
Первичный гипотиреоз некомпенсированный	6,26±2,2	6,7±1,6	296,3±4,2	3,78±1,74	59±2,0	327±3,8
Первичный гипотиреоз компенсированный	6,6±0,6	6,1±0,4	178,7±5,2	7,8±2,5	63,4±1,4	457±7,3

Примечание: ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ПРЛ — пролактин; ДГТ — дигидротестостерон.

у всех обследуемых. Содержание эстрadiола было в пределах нормы. Таким образом, выявляется относительная гиперпролактинемия при нормальных уровнях тестостерона.

При некомпенсированном гипотиреозе отмечалось снижение уровней тестостерона и дигидротестостерона. Согласно полученным данным, при изучении динамики изменения гормонального статуса на фоне лечения гипотиреоза левотироксином выявились нормализация уровня тестостерона, дигидротестостерона и снижение уровня пролактина. Уровни лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, а также эстрadiола оставались в пределах нормальных значений как до, так и после лечения левотироксином [11–14].

Показатели уровней гормонов в зависимости от заболеваний представлены в таблице 1.

Таким образом, к решению проблем нарушения половой функции у мужчин следует подходить комплексно, необходимо направить лечение не только на следствие, а прежде всего на устранение причины, приведшей к развитию эректильной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение обмена андрогенов — достаточно распространенная патология у моло-

дых мужчин репродуктивного возраста при ожирении, сахарном диабете (особенно при некомпенсированном течении), аденоме простаты, хроническом простатите, а также при некомпенсированном гипотиреозе. Учитывая тот факт, что в настоящее время ожирение и сахарный диабет в мире носят характер неинфекционной эпидемии (например, в 2016 г. около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением, а уровень заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа в 2016 г. составил 8,5% среди взрослого населения 18 лет и старше), можно говорить о том, что нарушение обмена андрогенов — недооцененная глобальная проблема. И ее решение это не только медицинская, но и социальная задача.

ВЫВОДЫ

Исследование показало, что наличие таких заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, ожирение, гипотиреоз приводят к появлению эректильной дисфункции. При сахарном диабете 2-го типа эректильная дисфункция встречается в 42% случаев, при ожирении — в 23% случаев, при сахарном диабете 2-го типа в сочетании с ожирением — в 70% случаев, при некомпенсированном гипотире-

озе в 20% случаев. Проведенное исследование выявило, что степень эректильной дисфункции тяжелой степени встречается при сахарном диабете 2-го типа в 63% случаев, ожирении — в 60%, курении — 66% случаев. Тяжелая степень эректильной дисфункции при хроническом простатите встречается в 20% случаев, при аденоме простаты — в 25% случаев, при гипотиреозе — в 27% случаев, соответственно. У мужчин изучаемых групп выявлены изменения уровня андрогенов. Исследование уровня тестостерона показало, что у 35% мужчин с сахарным диабетом 2-го типа отмечалось снижение уровня общего тестостерона ниже нормальных показателей, еще у 55% показатели общего тестостерона находились на нижней границе нормы, и только у 10% обследуемых его концентрация была нормальной, у 60% отмечалось снижение уровня дигидротестостерона до нижних границ нормативных показателей. Показатели общего тестостерона у 20% пациентов с ожирением находились ближе к нижней границе нормы. При аденоме простаты у 30% исследуемых выявлено снижение общего тестостерона ниже нормальных значений, вместе с тем у 15% выявлено повышение уровня дигидротестостерона. При хроническом простатите наблюдалось снижение уровня тестостерона ниже нормативных показателей у 35% исследуемых, уровень дигидротестостерона в 70% случаев находился на нижней границе нормы. При хроническом бронхите, обусловленном курением, уровень общего тестостерона понижен у 54% обследуемых, уровень дигидротестостерона снижен в этой группе у 50% исследуемых. Проведенное исследование позволило выявить изменения и уровня эстрогенов. При аденоме простаты у 5% исследуемых выявлено повышение уровня эстрадиола выше референсных значений, при хроническом простатите в 20% случаев показатели эстрадиола были на верхней границе нормы. При сахарном диабете 2-го типа у 30% выявлено повышение уровня эстрадиола выше нормативных значений. При ожирении у 20% исследуемых уровень эстрадиола находился на верхних границах нормы. В группе с хроническим бронхитом на фоне курения у 33% исследуемых уровень эстрадиола был выше нормативных показателей. Выраженность снижения уровня тестостерона имеет прямую зависимость от длительности течения соматического заболевания. Так, при сахарном диабете 2-го типа длительностью более 5 лет уровень тестостерона снижен в

45% случаев, а при длительности заболевания менее 5 лет — в 25% случаев. Анализ полученных данных позволяет предположить, что эректильная дисфункция — это результат взаимодействия различных факторов: гормональных (снижение уровня андрогенов, нарушения соотношения андрогенов и эстрогенов), эндотелиальной дисфункции, нейропатии, которые характерны для сахарного диабета. Эректильная дисфункция — единый синдром, возникающий при многих соматических заболеваниях и патологических состояниях, и не является самостоятельной нозологической формой или отдельным симптомом. Лечение эректильной дисфункции требует междисциплинарного подхода. Анализируя влияние возрастного аспекта на эректильную функцию на основе полученных данных можно сделать вывод, что в возрастной группе 40–45 лет она встречается на 25% чаще у пациентов с сахарным диабетом, на 20% чаще у пациентов с ожирением, на 18% чаще у пациентов с хроническим бронхитом на фоне курения. Полученные данные говорят о том, что уже с 40 лет отмечается возрастное снижение уровня андрогенов у мужчин — возрастной андрогенный дефицит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляева Ю.Г. Болезни предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю., Тополянский А.В. Эректильная дисфункция. Урология и нефрология. 2010.
3. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Заболевания предстательной железы и метаболический синдром: новая патогенетическая концепция. Литературный обзор. Медицинский алфавит. Больница. 2011; 4: 38–43.
4. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов О.Л., Тишикова Ю.А. Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: лечить или не лечить? Эффективная фармакотерапия. Урология. 2012; 4: 50–3.
5. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии. Consilium Medicum. 2012; 7: 19–24.
6. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Комбинированная терапия андрогенами и ингибиторами 5 α -редуктазы в лечении пациентов ДГПЖ с возрастным гипогонадизмом: целесообразность, эффективность и безопасность. Consilium Medicum. 2012; 7: 10–8.

7. Козлов Г.И., Калинченко С.Ю. Лечение эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом: современное состояние проблемы. РМЖ. 2003; 27: 1484.
8. Нишлаг Э., Бере Г.М. (ред.). Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. М.: МИА; 2005.
9. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О. Тишова Ю.А. Место андрогенного дефицита в клиническом портрете современного урологического пациента. Андрология и генитальная хирургия. 2013; 3: 48–57.
10. Тюзиков И.А., Мартов А.Г. Греков Е.А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология. 2012; 3: 39–46.
11. Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинченко С.Ю., Мартов А.Г. Системные механизмы патогенеза заболеваний предстательной железы. Литературный обзор. Андрология и генитальная хирургия. 2012; 2: 4–12.
12. Casaburi R., Briggs D.D. Jr., Donohue J.F. et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. Chest. 2000; 118: 1294–1302.
13. Kaminschke A. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. Ur Respir J. 1998; 11(1): 41–45.
14. Krassas G.E., Tziomalos K., Papadopoulou F. et al. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93 (5): 1815–19.
15. Mendis Handagama S.M., Siril Ariyaratne H.B. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. Ind. J. Experim. Biol. 2005; 43: 939–62.
16. Muraleedharan V., Marsh H., Kapoor D. et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 2013; 169 (6): 725–733.
17. Traish A.M. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity. 2014; 21 (Issue 5): 313–322.
18. Schols A.M., Ferreira I.M., Franssen M.F. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. Eur. Respir. J. 2014; 44 (6): 1504–20.
3. Kalinchenko S. Yu., Tyuzikov I.A. Zabolevaniya predstatel'noj zhelezy i metabolicheskij sindrom: novaya patogeneticheskaya koncepciya. [Diseases of the prostate gland and metabolic syndrome: a new pathogenetic concept]. Literaturnyj obzor. Medicinskij alfavit. Bol'nica. 2011; 4: 38–43. (in Russian).
4. Kalinchenko S. Yu., Tyuzikov I.A., Vorslov O.L., Tishova Yu.A. Bessimptomnaya dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noj zhelezy: lechit' ili ne lechit'? [Asymptomatic benign prostatic hyperplasia: to treat or not to treat?] Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya. 2012; 4: 50–53. (in Russian).
5. Kalinchenko S. Yu., Tyuzikov I.A., Grekov E.A. et al. Metabolicheskij sindrom i dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noj zhelezy: edinstvo patofiziologicheskikh mekhanizmov i novye perspektivy patogeneticheskoy terapii. [Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: unity of pathophysiological mechanisms and new prospects for pathogenetic therapy]. Consilium Medicum. 2012; 7: 19–24. (in Russian).
6. Kalinchenko S. Yu., Tyuzikov I.A., Grekov E.A. et al. Kombinirovannaya terapiya androgenami i ingibitorami 5 α -reduktazy v lechenii pacientov DGPZH s vozrastnym gipogonadizmom: 'celesoobraznost', effektivnost' i bezopasnost'. [Combined therapy with androgens and 5 α -reductase inhibitors in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia with age-related hypogonadism: appropriateness, efficacy and safety]. Consilium Medicum. 2012; 7: 10–18. (in Russian).
7. Kozlov G.I., Kalinchenko S. Yu. Lechenie erektil'noj disfunkcii u bol'nyh saharnym diabetom: sovremennoe sostoyanie problemi. [Treatment of erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus: current state of the problem]. Russkiy meditsinskiy journal. 2003; 27: 1484. (in Russian).
8. Nishlag E., Bere G.M. (red.) Andrologiya. Muzhskoe zdrorov'e i disfunkciya reproduktivnoj sistemy [Andrology. Male health and reproductive dysfunction]. Moscow: MIA. Publ.; 2005. (in Russian).
9. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S. Yu., Vorslov L.O. Tishova Yu.A. Mesto androgenennogo deficitu v klinicheskem portrete sovremennoego urologicheskogo pacienta. Andrologiya i genital'naya hirurgiya. [The place of androgen deficiency in the clinical portrait of a modern urological patient]. 2013; 3: 48–57. (in Russian).
10. Tyuzikov I.A., Martov A.G. Grekov E.A. Vzaimosvyaz' komponentov metabolicheskogo sindroma i gormonal'nykh narusheniy v patogeneze zabolevaniy predstatel'noj zhelezy. [The relationship between the components of metabolic syndrome and hormonal disorders in the pathogenesis of prostate diseases]. Obzor literatury. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2012; 3: 39–46. (in Russian).
11. Tyuzikov I.A., Fomin A.M., Kalinchenko S. Yu., Martov A.G. Sistemnye mekhanizmy patogeneza zabolevanij predstatel'noj zhelezy. [Systemic mecha-

REFERENCES

1. Alyaeva Yu.G. Bolezni predstatel'noj zhelezy. [Diseases of the prostate gland]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2009. (in Russian).
2. Vertkin A.L., Pushkar'D. Yu., Topolyanskij A.V. Erektil'naya disfunkciya. [Erectile dysfunction]. Urologiya i nefrologiya, 2010. (in Russian).

- nisms of the pathogenesis of prostate diseases]. Litteraturnyj obzor. Andrologiya i genital'naya hirurgiya. 2012; 2: 4–12. (in Russian).
12. Casaburi R., Briggs D.D. Jr., Donohue J.F. et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. *Chest*. 2000; 118: 1294–1302.
 13. Kaminschke A. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Ur Respir J*. 1998; 11(1): 41–45.
 14. Krassas G.E., Tziomalos K., Papadopoulou F. et al. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (5): 1815–19.
 15. Mendis Handagama S.M., Siril Ariyaratne H.B. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. *Ind. J. Experim. Biol.* 2005; 43: 939–62.
 16. Muraleedharan V., Marsh H., Kapoor D. et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169 (6): 725–733.
 17. Traish A.M. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity. 2014; 21 (Issue 5): 313–322.
 18. Schols A.M., Ferreira I.M., Franssen M.F. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1504–20.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

УДК 616.34-002-008.314.4/.341.5-079.4-08+661.744.5+615.36+615.243

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

© Оксана Борисовна Щукина^{1,2}, Сергей Витальевич Иванов¹,
Анжела Витольдовна Шотик^{1,3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Городская клиническая больница № 31. 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

³ Елизаветинская больница. 195427, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14

Контактная информация: Сергей Витальевич Иванов — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: ivanov.sv@mail.ru

Поступила: 11.01.2021

Одобрена: 04.03.2021

Принята к печати: 16.03.2021

РЕЗЮМЕ: Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с язвенным колитом с фокусом внимания на рациональную терапию и особенности применения различных групп препаратов для консервативного лечения данного заболевания, рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены врачам-терапевтам и всем специалистам, интересующимся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании утвержденных клинических рекомендаций Минздрава России «Язвенный колит у взрослых», рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом, рекомендаций Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO), утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит; диагностика; лечение; 5-аминосалициловая кислота; глюокортикоиды; иммуносупрессанты; генно-инженерная биологическая терапия; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS TO DIAGNOSE AND TREAT ULCERATIVE COLITIS

© Oksana B. Shchukina^{1,2}, Sergei V. Ivanov¹, Angelica V. Shotik^{1,3}

¹ First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

² City Clinical Hospital № 31. 197110, Saint-Petersburg, Dinamo pr., 3

³ City Hospital named after St. Martyr Elizabeth. 195427, Saint-Petersburg, Vavilovikh st., 14

Contact information: Sergei V. Ivanov — PhD, Associate Professor of Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty. E-mail: ivanov.sv@mail.ru

Received: 11.01.2021

Revised: 04.03.2021

Accepted: 16.03.2021

SUMMARY: Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with ulcerative colitis with a focus on rational therapy and the peculiarities of the use of various groups of drugs for the conservative treatment of this disease. They are recommended

for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg and intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of the approved Clinical Recommendations of the Ministry of Health of Russia «Ulcerative colitis in adults», Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis, Recommendations of the European Crohn's and Colitis Organization. These practical recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: ulcerative colitis; diagnosis; treatment; 5-aminosalicylic acid; glucocorticosteroids; immunosuppressants; genetically engineered biological therapy; practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. ЯК относится к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ректоградного ileita), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка. Воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер.

Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены. Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек.

Активное течение ЯК существенно снижает качество жизни пациентов, им требуется пожизненное наблюдение специалистов и постоянная медикаментозная поддержка. Данная патология поражает молодых людей трудоспособного возраста и детей, и в ряде случаев сопровождается развитием тяжелых осложнений, требующих хирургического лечения, что определяет внимание к данному заболеванию медицинского сообщества в России и в мире [1–4].

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

K51.0 — Язвенный (хронический) энтероколит.

K51.1 — Язвенный (хронический) илеоколит.

K51.2 — Язвенный (хронический) проктит.

K51.3 — Язвенный (хронический) ректосигмоидит.

K51.4 — Псевдополипоз ободочной кишки.

K51.5 — Мукозный проктоколит.

K51.8 — Другие язвенные колиты.

K51.9 — Язвенный колит неуточненный.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

К основным клиническим симптомам ЯК относятся:

- диарея;
- выделение крови со стулом;
- ложные позывы на дефекацию;
- тенезмы;
- императивные позывы на дефекацию;
- ночная дефекация.

Боль в животе для ЯК менее характерна и носит умеренный (спастический) характер, чаще возникает перед дефекацией.

При проктитах и проктосигмоидитах диарея может отсутствовать, а частые ложные позывы могут сочетаться с запорами или оформленным стулом.

При тяжелой атаке ЯК возможно появление общих симптомов: снижение массы тела, общая слабость, анорексия и лихорадка.

У значительной доли пациентов возможно появление внекишечных (системных) проявлений заболевания, которые можно разделить по принципу связи с активностью и длительностью заболевания.

К внекишечным аутоиммунным проявлениям, связанным с активностью заболевания (появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения), относят:

- артропатии (артралгии, артриты);
- поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия);
- поражение слизистых оболочек (афтозный стоматит);
- поражение глаз (uveит, ирит, иридоциклит, эпиклерит).

К внекишечным аутоиммунным проявлениям, не связанным с активностью заболевания (имеют тенденцию к прогрессированию независимо от обострения или ремиссии ЯК и часто определяют негативный прогноз заболевания), относят:

- анкилозирующий спондилит (сакроилеит);
- первичный склерозирующий холангит;
- остеопороз, остеомаляцию;
- псориаз.

Внекишечные проявления, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями, следующие:

- холелитиаз;
- стеатоз печени, стеатогепатит;
- тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии;
- амилоидоз.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Основными классифицирующими признаками ЯК являются протяженность поражения, характер течения, тяжесть атаки и наличие осложнений.

Для описания протяженности поражения применяется Монреальская классификация, основанная на оценке протяженности макроскопических изменений, выявленных при эндоскопическом исследовании толстой кишки:

- проктит — поражение ограничено прямой кишкой;
- левосторонний колит — поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит);
- тотальный колит — поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом).

Поскольку заболевание носит хронический характер, течение ЯК включает в себя периоды обострения и ремиссии заболевания.

1. Ремиссия ЯК — исчезновение основных клинических симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки толстой кишки («глубокая ремиссия»). Выделяют следующие варианты ремиссии:

- 1.1. Клиническая ремиссия — отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных и ложных позывов на дефекацию при частоте дефекаций не более трех раз в сутки.

1.2. Эндоскопическая ремиссия — отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

1.3. Гистологическая ремиссия — отсутствие микроскопических признаков воспаления по данным гистологического исследования биоптатов.

2. Обострение (рецидив, атака) ЯК — появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК, до этого находившихся в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. О развитии обострения свидетельствуют увеличение частоты дефекаций с выделением крови и/или характерные изменения слизистой оболочки толстой кишки, обнаруживаемые при эндоскопическом исследовании.

С учетом фаз обострения и ремиссии ЯК выделяют следующие варианты течения заболевания (характер течения заболевания):

- острое течение (продолжительность заболевания менее 6 месяцев от дебюта);
- хроническое непрерывное течение (периоды ремиссии продолжаются менее чем 6 месяцев на фоне адекватной терапии);
- хроническое рецидивирующее течение (периоды ремиссии продолжаются более чем 6 месяцев).

При обострении заболевания необходимо оценивать тяжесть текущей атаки ЯК, в обычной клинической практике она определяется согласно критериям Truelove—Witts (табл. 1).

Помимо легкой, среднетяжелой и тяжелой атаки выделяют так называемую сверхтяжелую атаку или крайне тяжелую атаку ЯК, характеризующуюся диареей более 10–15 раз в сутки, нарастающим снижением уровня гемоглобина, лихорадкой выше 38 °C, тяжелой гипопротеинемией и электролитными сдвигами, высоким уровнем С-реактивного белка.

Также выделяют особенности течения ЯК в зависимости от ответа на гормональную терапию, назначенную при обострении заболевания, что имеет ключевое значение для определения терапевтической тактики ведения пациента.

1. Гормональная резистентность:

- при тяжелой атаке — отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей, несмотря на применение в течение более чем 7 дней системных

Таблица 1

Оценка тяжести атаки язвенного колита согласно критериям Truelove–Witts

Показатель	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Частота дефекаций с выделением крови	<4	≥4, если присутствуют критерии ниже в столбце:	≥6, если присутствуют критерии ниже в столбце:
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд./мин	> 90 уд./мин или
Температура тела		≤37,5 °C	>37,5 °C или
Уровень гемоглобина		≥105 г/л	<105 г/л или
Значение СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Наличие контактной ранимости слизистой оболочки толстой кишки при эндоскопическом исследовании	Нет	Присутствует	Присутствует

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

глюокортикоидов (ГКС) в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки

или

- при среднетяжелой атаке — сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в течение 2 недель в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона.

2. Гормональная зависимость:

- увеличение активности заболевания при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения

или

- возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

КИШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

К кишечным осложнениям ЯК, требующим хирургического лечения, относятся кишечное кровотечение, токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон), перфорация толстой кишки.

Наличие кишечного кровотечения констатируют при потере более 100 мл крови в сутки по данным объективных лабораторных методов (сцинтиграфия, определение гемоглобина в каловых массах гемоглобинцианидным методом) или при объеме каловых масс с визуально определяемой примесью крови более 800 мл в сутки. Косвенно о кишечном кровотечении свидетельствует прогрессирующее снижение уровня гемоглобина на фоне адекватной терапии, но четкие пороговые значения для снижения его уровня, свидетельствующие о кишечном кровотечении,

не определены. При развитии данного осложнения показано экстренное оперативное вмешательство.

Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон) представляет собой не связанные с обструкцией расширение ободочной кишки до 6 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипомагниемия, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. Косвенно о развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение артериального давления). При развитии токсической дилатации ободочной кишки на фоне адекватной интенсивной терапии показана экстренная операция. Если токсическая дилатация развивается у пациента, ранее не получавшего полноценной лекарственной терапии (в первую очередь терапии ГКС), возможно консервативное лечение: внутривенное введение ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона в сутки, инфузционная терапия (коррекция электролитных нарушений), метронидазол 1,5 г/сут внутривенно. При отсутствии положительной динамики (нормализации диаметра кишки) в течение суток показана колэктомия.

Перфорация толстой кишки является наиболее опасным осложнением ЯК с почти 50% смертностью. При выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным

обзорной рентгенографии) показана экстренная колэктомия.

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

При формулировании диагноза следует указать:

- характер течения заболевания;
- протяженность поражения;
- тяжесть текущей атаки или наличие рецидивов;
- наличие гормональной зависимости или резистентности;
- наличие внецишечных проявлений;
- наличие кишечных осложнений.

Примеры формулировок диагноза:

«Язвенный колит, острое течение, проктит, легкая атака».

«Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, проктит, среднетяжелая атака».

«Язвенный колит, хроническое непрерывное течение, левостороннее поражение, среднетяжелая атака. Гормональная зависимость. Внекишечные проявления (периферическая артрапатия)».

«Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая атака. Гормональная резистентность. Токсический мегаколон».

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений. При этом диагностика ЯК преимущественно основана на данных инструментальных методов исследования.

В рамках физикального обследования в обязательном порядке рекомендован осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки. При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления ЯК, в т.ч. лихорадка, периферические отеки, дефицит питания, признаки перфорации или токсической дилатации толстой кишки, внецишечные проявления.

Рекомендованным минимумом лабораторной диагностики являются: исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, гемокоагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты). Лабораторные проявления ЯК носят неспецифический характер. При клини-

ческом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная анемия, анемия хронического заболевания), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления или на фоне стероидной терапии), тромбоцитоз. Биохимическое исследование крови позволяет выявить электролитные нарушения, гипопротеинемию (в частности, гипоальбуминемию), а также повышение щелочной фосфатазы, что является возможным проявлением ассоциированного с ЯК первичного склерозирующего холангита.

При остром течении ЯК (первой атаке заболевания) необходимо выполнить бактериологическое и микроскопическое исследование кала для исключения острой кишечной инфекции. Как при дебюте заболевания, так и при обострениях рекомендуется исследование на наличие токсинов A и B *Cl. difficile* (особенно важно при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре). Данное исследование также рекомендуется выполнять при развитии резистентности к проводимой терапии. Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала. При первичной дифференциальной диагностике ЯК с функциональными заболеваниями кишечника, а также для неивазивной оценки активности воспалительного процесса в кишечнике на фоне лечения возможно исследование уровня фекального кальпротектина.

Основным методом диагностики ЯК является фиброколоноскопия с илеоскопией и выполнение биопсии слизистой оболочки кишечника.

Наиболее характерным эндоскопическим признаком ЯК является непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления. Эндоскопическую активность ЯК наилучшим образом отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие или отсутствие эрозий и изъязвлений. Обнаружение стойкого сужения кишки на фоне ЯК требует обязательного исключения колоректального рака.

При проведении фиброколоноскопии проводится забор биоптатов слизистой оболочки кишечника для проведения гистологического исследования. Рекомендуемым стандартом биопсии при постановке диагноза является взятие биоптатов слизистой оболочки прямой кишки и не менее чем из 4 других участков

толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки.

Биопсия слизистой оболочки толстой кишки проводится в следующих случаях:

- при первичной постановке диагноза;
- при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза;
- при длительном анамнезе ЯК (более 7–10 лет) выполняется хромоэндоскопия с прицельной биопсией или ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия.

Микроскопическими признаками ЯК являются:

- деформация крипта (разветвленность, разнонаправленность, появление крипта разного диаметра, уменьшение плотности крипта, «укорочение крипты», крипты не достигают подлежащего слоя мышечной пластиинки слизистой оболочки);
- «неровная» поверхность слизистой в биоптате слизистой оболочки;
- уменьшение числа бокаловидных клеток;
- базальный плазмоцитоз;
- инфильтрация собственной пластиинки слизистой оболочки;
- наличие крипто-абсцессов;
- наличие базальных лимфоидных скоплений.

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются преимущественно с целью проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний: инфекционных, сосудистых, медикаментозных, токсических и радиационных поражений, дивертикулита и др. После исключения вышеуказанных заболеваний на следующем этапе дифференциальной диагностики проводится верификация клинических диагнозов ЯК и болезни Крона, относящихся к группе воспалительных заболеваний кишечника. Таким образом, дифференциальная диагностика ЯК проводится с болезнью Крона толстой кишки, острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз), паразитозами, антибиотик-ассоциированными поражениями кишечника (псевдомембранный колит, вызываемый *Cl. difficile*), туберкулезом кишечника, системными васкулитами, раком толстой кишки, дивертикулитом, микроскопическими колитами (коллагеновым и лимфоцитарным), радиационным проктитом.

Обзорная рентгенография брюшной полости проводится при тяжелой атаке для исключе-

чения токсической дилатации и перфорации толстой кишки.

С целью дифференциальной диагностики и подбора терапии при внецишечных проявлениях ЯК и сопутствующих состояниях может потребоваться консультация следующих специалистов:

- психотерапевта, психолога (невроз, пла-нируемая операция с наличием стомы и т.п.);
- эндокринолога (стериоидный сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность у больных на длительной гормональной терапии);
- дерматолога (дифференциальная диагностика узловатой эритемы, пиодермии и т.п.);
- ревматолога (артропатии, сакроилеит и т.п.);
- акушера-гинеколога (беременность).

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лечебные мероприятия при ЯК включают:

- назначение лекарственных препаратов в рамках консервативной терапии;
- хирургическое лечение;
- психосоциальную поддержку;
- диетические рекомендации.

Цель терапии — достижение и поддержание бесстериоидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение необходимости в проведении оперативного вмешательства по поводу ЯК. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (проведение колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный пациент должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии.

В данных рекомендациях рассматриваются только вопросы тактики ведения пациента в рамках консервативной терапии. При прогрессировании процесса на фоне консервативной терапии, а также развитии опасных для жизни осложнений требуется своевременное назначение хирургического лечения.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется следующими факторами:

- тяжестью атаки;
- протяженностью поражения толстой кишки;
- наличием внецишечных проявлений;

- длительностью анамнеза;
- эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии;
- риском развития осложнений заболевания.

Основными группами препаратов, используемыми в терапии ЯК, являются препараты месалазина в различных лекарственных формах и сульфасалазин, системные и топические ГКС, иммуносупрессоры тиопурины, препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ).

Подходы к терапии в основном определяются протяженностью поражения толстой кишки, тяжестью заболевания и эффективностью предшествующей терапии.

ПРОКТИТ, ЛЕГКАЯ И СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ АТАКА

Основной терапией обострения проктита при легкой и среднетяжелой атаке является использование ректальных форм месалазина.

Первой линией терапии является назначение месалазина в виде свечей/пены в дозе 1–2 г/сут. Оценка ответа на терапию проводится через 2 недели.

В случае эффективности данной терапии ее продолжают в той же дозе в течение 6–8 недель. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия месалазином в виде свечей/пены в дозе 1–2 г 3 раза в неделю на срок не менее 2 лет.

В случае неэффективности лечения месалазином в виде свечей/пены в дозе 1–2 г/сут возможно дополнение данной терапии одновременным использованием топической формы ГКС (пена будесонид 2 мг/сут или преднизолон в свечах 10 мг 1–2 раза в сутки) на 4–8 недель. Оценка ответа на дополненную терапию проводится также через 2 недели, и в случае индукции ремиссии лечение продолжается ректальными формами месалазина.

При неэффективности местного лечения рекомендуется подключить к терапии пероральные формы месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 2,4–4,8 г/сут.

При отсутствии эффекта от местного лечения в комбинации с пероральным назначением месалазина рекомендовано назначение системных ГКС в дозе, эквивалентной 30–40 мг преднизолона в сутки, или топических ГКС (будесонид ММХ в дозе 9 мг/сут). Целесообразна комбинация ГКС с тиопуринами, особенно в случае рецидива, требующего

повторного назначения ГКС: азатиоприн назначается в дозе по 2 мг/кг в сутки, 6-меркаптопурин — по 1,5 мг/кг в сутки. Местная терапия (ректальная пена будесонид 2 мг/сут, свечи с преднизолоном 10 мг 1–2 раза в сутки) при этом может быть продолжена. При достижении ремиссии, индуцированной ГКС, поддерживающую терапию тиопуринами рекомендовано проводить не менее 2 лет (азатиоприн в дозе 2 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг в сутки), целесообразно комбинировать ее с использованием ректальных форм месалазина в дозе 1–2 г 3 раза в неделю.

Следует учесть, что при проктите легкой и средней степени тяжести пероральные ГКС в качестве терапии первой или второй линии не используются. Монотерапия пероральными формами месалазина при проктите с большой долей вероятности не продемонстрирует достаточного терапевтического эффекта по причине короткого и дистально расположенного участка поражения.

ПРОКТИТ, ТЯЖЕЛАЯ АТАКА

При язвенном проктите тяжелое течение заболевания наблюдается крайне редко.

При тяжелом проктите рекомендовано назначение системных ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона в сутки (возможно назначение топических стероидов — будесонид ММХ в дозе 9 мг/сут), в комбинации с местной терапией месалазином (свечи/пена) или местной терапией ГКС (пена будесонид 2 мг/сут или свечи с преднизолоном 10 мг 1–2 раза в сутки).

В случае первой атаки проктита поддерживающую терапию при достижении ремиссии рекомендовано проводить местными формами месалазина (суппозитории, ректальная пена) по 1–2 г 3 раза в неделю в виде монотерапии (регулярное применение, терапия по требованию или терапия «выходного дня») или в комбинации с пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 1,2–2,4 г/сут, длительность лечения — не менее 2 лет.

При рецидиве, требующем повторного назначения ГКС (системных или топических), одновременно назначают тиопурины (азатиоприн 2 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг в сутки), дальнейшую поддерживающую терапию рекомендовано проводить тиопуринами на период не менее 2 лет.

ЛЕВОСТОРОННЕЕ И ТОТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ, ЛЕГКАЯ АТАКА

Основой терапии первой линии при легкой атаке при левостороннем и тотальном поражении является комбинация пероральной и ректальной форм месалазина (клизмы) в адекватных дозах.

При первой атаке или рецидиве рекомендовано назначение месалазина внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 2,4–3,0 г/сут (или сульфасалазина в дозе 4 г/сут) в комбинации с месалазином в клизмах в дозе 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности). Оценка ответа на терапию проводится через 2 недели. В случае эффективности данной терапии ее продолжают в течение 6–8 недель, далее при достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 1,2–2,4 г/сут в сочетании с клизмами с месалазином. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (терапия «выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии.

При неэффективности терапии пероральными препаратами месалазина в сочетании с любым местным вариантом лечения рекомендовано назначение ректальных форм ГКС (пена будесонид 2 мг/сут или суспензии гидрокортизона с лидокайном 125–250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения) или назначение топических (будесонид ММХ) или системных ГКС.

ЛЕВОСТОРОННЕЕ И ТОТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ, СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ АТАКА

Основой терапии первой линии среднетяжелой атаки при левостороннем и тотальном поражении является комбинация пероральной и ректальной формы месалазина (клизмы) в адекватных дозах.

При первой атаке или рецидиве рекомендовано назначение перорального месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 3,0–4,8 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах в дозе 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности). Оценка ответа на терапию проводится через 2 недели. В случае эффективности данной терапии ее продолжают в течение 6–8 недель, и при достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится пероральными препаратами месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 1,2–2,4 г/сут в сочетании с месалазином в

клизмах по 2 г 2 раза в неделю (терапия «выходного дня»).

При неэффективности терапии препаратами месалазина назначают топические ГКС (только при среднетяжелой форме) или системные ГКС. Системные ГКС назначают в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, топические (будесонид ММХ) в дозе 9 мг/сут в течение 8 недель. При необходимости возможна комбинация с азатиоприном 2,0–2,5 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг в сутки (в дальнейшем поддерживающая терапия тиопуринами назначается на срок не менее 2 лет).

При снижении дозы ГКС, эквивалентной 30–40 мг преднизолона, к терапии дополнительно рекомендовано добавить месалазин (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 4,0–4,8 г. Дальнейшее снижение ГКС следует проводить на фоне приема месалазина с последующим переходом на поддерживающую терапию месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 1,2–2,0 г/сут.

При отсутствии эффекта от ГКС в течение 2 недель показано проведение ГИБТ препаратами инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб и другими, начиная с индукционного курса, в дозах, соответствующих инструкции по применению соответствующего препарата. Для повышения эффективности ГИБТ инфликсимабом его рекомендуется комбинировать с тиопуринами (азатиоприн 2 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг в сутки), продолжительность такого лечения составляет не менее 2 лет. Для адалимумаба и голимумаба подобная комбинация с тиопуринами может не использоваться. При эффективности индукционного курса ГИБТ поддерживающая терапия проводится тем же препаратом ГИБТ в соответствии с инструкцией по применению. Продолжительность ГИБТ определяется лечащим врачом, в большинстве стран лечение проводят в течение многих лет.

При невозможности пролонгированного использования препаратов ГИБТ поддерживающую терапию рекомендовано проводить только тиопуринами. В случае непереносимости тиопуринов может применяться монотерапия препаратами ГИБТ.

При развитии рецидива со среднетяжелой атакой ЯК, возникшего на фоне поддерживающей терапии месалазином, рекомендовано назначение ГКС в сочетании с тиопуринами, дальнейшая тактика аналогична лечению при первой атаке. При рецидиве, возникшем на

фоне поддерживающей терапии тиопуринами, допустимо повторное назначение ГКС, но в таком случае более целесообразным является назначение ГИБТ (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб) во избежание формирования гормонозависимости.

ЛЕВОСТОРОННЕЕ И ТОТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ, ТЯЖЕЛАЯ АТАКА

При тяжелой атаке при левостороннем и тотальном поражении рекомендовано назначение внутривенной терапии ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 75 мг внутривенно в течение 7 дней. Оценку эффективности внутривенной терапии ГКС оптимально проводить на 3-й день от начала терапии. Возможно также внутривенное введение гидрокортизона (сукцината или гемисукцината) в дозе 300 мг/сут. При клиническом ответе рекомендовано через 7 дней перевести пациента на пероральный прием ГКС: преднизолон 75 мг или метилпреднизолон 60 мг с последующим снижением до полной отмены по 5–10 мг преднизолона или 4–8 мг метилпреднизолона в неделю согласно схеме, приведенной в таблице 3.

Рекомендовано дополнительно назначить местную терапию клизмами с месалазином в дозе 2–4 г/сут или суспензией гидрокортизона с лидокаином 125–250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или в форме ректального капельного введения.

При развитии рецидива с тяжелой атакой ЯК, возникшего на фоне поддерживающей терапии месалазином, рекомендовано назначение ГКС в сочетании с тиопуринами, дальнейшая тактика аналогична лечению при первой атаке. При рецидиве, возникшем на фоне поддерживающей терапии тиопуринами, допустимо повторное назначение ГКС, но во избежание формирования гормонозависимости в таком случае более целесообразно назначение ГИБТ (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб).

Помимо вышеуказанной терапии при наличии показаний рекомендованы следующие мероприятия:

- коррекция анемии: гемотрансфузии (эритромасса) при анемии ниже 80 г/л, далее терапия препаратами железа парентерально;
- проведение дополнительного энтерального (зондового) питания у истощенных пациентов; при этом проведение полного парентерального питания и/или времен-

ное ограничение приема пищи внутрь нецелесообразно;

- назначение антибактериальной терапии (при наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию): 1-я линия — метронидазол 1,5 г/сут в сочетании с фторхинолонами (ципрофлоксацин, офлоксацин) внутривенно 10–14 дней; 2-я линия — цефалоспорины внутривенно 7–10 дней; 3-я линия — возможно назначение рифаксимина в дозе 800–1200 мг/сут при стабилизации состояния пациента в течение 5–7 дней.

СВЕРХТЯЖЕЛАЯ АТАКА ПРИ ЛЮБОЙ ПРОТЯЖЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ

В форме сверхтяжелой атаки может протекать как первая атака ЯК, так любое из последующих обострений. Пациент в случае развития сверхтяжелой атаки должен быть госпитализирован в многопрофильный (специализированный) стационар с последующим обязательным наблюдением врача-гастроэнтеролога и хирурга-колопротолога.

При сверхтяжелой атаке ЯК рекомендовано внутривенное назначение ГКС в дозе, эквивалентной 125 мг преднизолона. Эффект оценивается не позднее 7 суток после начала терапии (оценку эффективности внутривенной терапии ГКС оптимально проводить на 3-й день от начала терапии.). Переход с внутривенного введения на пероральный прием ГКС осуществляется так же, как при тяжелой атаке, кроме первых двух суток, в которые преднизолон вводится последовательно в дозе 100 мг и 75 мг с последующим переходом на пероральный препарат. Возможно дополнение терапии местным введением ГКС (гидрокортизон с лидокаином, преднизолон в микроклизмах).

Если нет непосредственной угрозы жизни пациента или угрозы развития тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, рекомендовано назначать терапию второй линии (в англоязычной литературе используется термин «терапия спасения»), которая включает следующие варианты лечения:

- инфликсимаб 5 мг/кг (введения в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6-й неделе);
- циклоспорин (оптимально внутривенное введение) в дозе 2–4 мг/кг в течение 7 дней с мониторированием показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови.

При отсутствии ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневную терапию циклоспорином рекомендовано рассмотреть варианты хирургического лечения. Другие анти-ФНО-препараты и ведолизумаб в качестве «терапии спасения» не используются.

При наличии клинического ответа на индукционный курс инфликсимаба дальнейшую поддерживающую терапию рекомендовано проводить каждые 8 недель в течение не менее чем 2 лет в комбинации с тиопуринами (азатиоприн 2 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг в сутки) или без тиопуринов. При невозможности длительного назначения инфликсимаба поддерживающую терапию следует проводить тиопуринами (азатиоприн 2 мг/кг в сутки или 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг в сутки). Системные ГКС отменяются согласно схеме снижения.

При положительном ответе на внутривенное введение циклоспорина рекомендовано через 7 дней перейти на пероральный прием данного препарата в дозе 2 мг/кг в сутки с дополнительным назначением азатиоприна в дозе 2 мг/кг в сутки (на фоне терапевтической дозы ГКС) с постепенной отменой ГКС в течение 12 недель до момента достижения терапевтической концентрации и на-

чала действия азатиоприна. При достижении ремиссии можно отменять пероральный циклоспорин, оставив пациента на поддерживающей терапии азатиоприном на срок не менее 2 лет.

При сверхтяжелом ЯК, развившемся как первая атака или как рецидив заболевания на фоне поддерживающей терапии, необходимо проведение обзорной рентгенографии брюшной полости для исключения токсической дилатации или перфорации толстой кишки и эндоскопического исследования толстой кишки с целью оценки возможного консервативного лечения (эндоскопическое исследование следует выполнять без подготовки, поскольку подготовка кишечника к исследованию повышает риск развития токсической дилатации).

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

У различных групп лекарственных препаратов имеются особенности применения в различных терапевтических схемах лечения ЯК, определяющие выбор оптимальной тактики ведения пациентов с различной степенью тяжести заболевания и протяженности поражения толстой кишки.

Таблица 2

Особенности различных лекарственных форм месалазина

Лекарственная форма	Примеры препаратов	Особенности лекарственной формы
Суппозитории	Пентаса суппозитории ректальные, салофальк суппозитории ректальные, кансалазин суппозитории ректальные	Действие распространяется только на прямую кишку
Пена	Салофальк пена ректальная	Действие распространяется на прямую и сigmoidальную кишку
Микроклизмы	Салофальк суспензия ректальная	Действие распространяется на дистальные отделы толстой кишки до левого изгиба ободочной кишки
Пероральные формы непролонгированного высвобождения	Салофальк таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, асакол, месакол	Меньшая часть месалазина высвобождается в терминальном отделе подвздошной кишки, большая часть высвобождается уже в толстой кише
Пероральные формы пролонгированного высвобождения	Пентаса (таблетки и гранулы)	Контролируемое высвобождение начинается в желудке, двенадцатиперстной кишке и продолжается до пораженных участков дистальных отделов кишечника. К моменту поступления препарата в терминальный отдел толстой кишки высвобождается до 20% дозы месалазина
	Мезавант таблетки	Мультиматриксная лекарственная форма обеспечивает адгезию месалазина к стенке толстой кишки
	Салофальк гранулы	Высвобождение месалазина начинается в терминальном отделе подвздошной кишки

ПРЕПАРАТЫ МЕСАЛАЗИНА

Препараты месалазина (и сульфасалазин) относятся к препаратам 5-аминосалициловой кислоты и являются основной группой препаратов для лечения пациентов с ЯК.

В настоящее время в данной категории используются препараты именно месалазина, в то время как сульфасалазин используется значительно реже из-за наличия в формуле препарата молекулы сульфапиридина, определяющей развитие нежелательных явлений и токсических эффектов на фоне терапии сульфасалазином.

Препараты месалазина используются для системной терапии (пероральный прием) и для местной терапии (препараты, которые непосредственно вводят в толстую кишку).

Особенности различных лекарственных форм месалазина представлены в таблице 2.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Ключевой особенностью ГКС является то, что они не могут применяться для поддержания ремиссии, так как при их длительном применении развиваются серьезные побочные эффекты. Максимальный срок назначения ГКС составляет не более 12 недель.

Равные дозы пероральных и внутривенных ГКС практически эквивалентны, поэтому исходный путь введения препарата не требует коррекции схемы снижения дозы

стериоидов. Выбор внутривенного пути введения ГКС при острой тяжелой атаке обусловлен возможным влиянием обезвоживания, гипопротеинемии и ускоренного пассажа по желудочно-кишечному тракту на абсорбцию и дальнейшую фармакокинетику пероральных ГКС. На настоящий момент данных о влиянии массы тела пациента на фармакокинетику и фармакодинамику ГКС не получено, поэтому выбор дозы ГКС должен определяться активностью заболевания, но не массой тела пациента. При тяжелой атаке ЯК вводить ГКС в дозах более 60 мг в пересчете на метилпреднизолон (т.е. 75 мг преднизолона) нецелесообразно.

Схема снижения дозы ГКС при атаке средней тяжести и тяжелой атаке ЯК представлена в таблице 3. Сравнительная характеристика ГКС представлена в таблице 4.

Развитие у пациента гормонозависимости требует корректировки назначеноной ранее

Таблица 4

Сравнительная характеристика доз глюокортикоидов

Препарат	$t_{1/2}$ (ч)	Эквивалентная доза (мг)
Гидрокортизон	8–12	20
Преднизон	12–36	5
Преднизолон	12–36	5
Метилпреднизолон	12–36	4

Таблица 3

Схема снижения дозы глюокортикоидов при среднетяжелой и тяжелой атаке язвенного колита

Неделя	Атака средней тяжести		Тяжелая атака	
	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	60	48	75, внутривенное введение	60, внутривенное введение
2	60	48	75, пероральный прием	60, пероральный прием
3	50	40	65	52
4	45	36	55	44
5	40	32	45	36
6	35	28	35	28
7	30	24	30	24
8	25	20	25	20
9	20	16	20	16
10	15	12	15	12
11	10	8	10	8
12	5	4	5	4

поддерживающей терапии, так как она оказалась неадекватной и не справилась с задачей поддержания бесстериодной ремиссии.

Тиопурины

По причине длительности развития эффекта тиопурины целесообразно назначать на фоне терапии ГКС с последующим продолжением лечения данной категорией препаратов после отмены ГКС.

Назначение тиопуринов целесообразно начинать с дозы 50 мг с оценкой побочных эффектов и под контролем биохимического и клинического анализа крови, затем повысить дозу до рекомендуемой. Самое опасное ожидаемое осложнение при назначении данной группы препаратов — миелотоксичность.

Азатиоприн в дозе 2 мг/кг эквивалентен дозе 6-мереаптопурина 1,0–1,5 мг/кг.

ПРЕПАРАТЫ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Препараты ГИБТ могут рассматриваться как последняя линия консервативной терапии ЯК.

При ЯК наиболее широко используются анти-ФНО препараты, имеющие сходную эффективность. Также используются другие группы препаратов ГИБТ: анти-итегриновые препараты (ведолизумаб), селективные ингибиторы семейства янус-киназ (тофацитиниб).

При назначении ГИБТ требуется тщательно оценивать риски в отношении развития нежелательных явлений на фоне данной терапии, к числу которых в первую очередь относится развитие тяжелых инфекций (в т.ч. туберкулеза). Необходимо соответствующее обследование пациента перед началом ГИБТ.

Ранняя отмена препаратов ГИБТ, как правило, в короткие сроки приводит к рецидиву ЯК.

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО препаратов, схожие с оригиналными биологическими лекарственными средствами по эффективности и безопасности, однако их взаимозаменяемость с оригиналными препаратами в настоящее время не доказана. С учетом отсутствия клинических испытаний у пациентов с ВЗК, доказавших безопасность и эффективность чередования или полного переключения с оригинального препарата на биоаналоги и наоборот, подобный терапевтический подход не рекомендован.

МЕРОПРИЯТИЯ КАНЦЕРОПРЕВЕНЦИИ

У пациентов с длительным анамнезом ЯК существенно повышается риск развития колоректального рака, что обуславливает необходимость регулярного обследования для выявления дисплазии эпителия толстой кишки. На вероятность развития рака влияют следующие факторы:

- длительность анамнеза ЯК — риск развития колоректального рака составляет 2% при 10-летней продолжительности течения заболевания, 8% — при 20-летней и 18% — при 30-летней;
- дебют заболевания в детском и подростковом возрасте, хотя этот фактор может лишь отражать длительность анамнеза и не являться независимым предиктором колоректального рака;
- большая протяженность поражения — риск наиболее повышен у пациентов с тотальным ЯК, в то время как у пациентов с проктитом риск не отличается от среднего в популяции;
- наличие первичного склерозирующего холангита;
- семейный анамнез колоректального рака;
- тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение ЯК. Последствием высокой активности ЯК может являться воспалительный полипоз, также являющийся фактором риска развития колоректального рака.

В целом скрининг колоректального рака у больных ЯК следует начинать после 6–8 лет от дебюта заболевания. У пациентов, страдающих первичным склерозирующим холангитом, регулярное контрольное обследование следует начать раньше в связи с высоким риском развития рака. Пациенты с поражением, ограниченным прямой кишкой, могут наблюдать с той же периодичностью, что и здоровые люди при условии, что прошедшее или активное воспаление проксимальнее прямой кишки при эндоскопическом исследовании и по результатам биопсии остальных отделов кишки было исключено. Частота рутинных эндоскопических исследований диктуется степенью риска, оцениваемой при колоноскопии через 6–8 лет после начала ЯК.

Стратификация риска колоректального рака у больных ЯК проводится по данным колоноскопии через 6–8 лет от дебюта заболевания следующим образом: оценивается наличие четырех факторов риска (наличие тотального поражения толстой кишки, сохра-

няющееся воспаление (по данным эндоскопического/гистологического исследования), наличие семейного анамнеза колоректального рака, наличие воспалительного полипоза), после чего по количеству выявленных факторов оценивается степень риска (0–2 фактора риска — низкий риск развития колоректального рака; 3–4 фактора риска — высокий риск). При высоком риске скрининговая фиброколоноскопия проводится каждые 1–2 года, при низком риске — каждые 3–4 года.

Контрольная фиброколоноскопия должна проводиться в условиях хорошей подготовки кишки и, желательно, в период ремиссии, поскольку активное воспаление затрудняет выявление дисплазии.

Для скрининга неопластических изменений слизистой оболочки используются два подхода: хромоэндоскопия с прицельной биопсией участков, подозрительных на неоплазию; биопсия слизистой оболочки по 4 фрагмента из каждого 10 см ободочной и прямой кишки (при эндоскопии в белом свете), такой подход не исключает обязательной биопсии всех подозрительных образований.

Результаты скрининговой биопсии влияют на тактику дальнейшего лечения и наблюдения следующим образом:

1. Дисплазия высокой степени, обнаруживаемая в неизмененной слизистой оболочке (т.е. не в приподнятых образованиях), является абсолютным показанием к колэктомии. Наличие дисплазии должно быть подтверждено вторым независимым патоморфологом.
2. При дисплазии легкой степени в неизмененной слизистой оболочке (не в приподнятых образованиях) решение принимается индивидуально: следует обсудить возможность колэктомии, но приемлемым может быть продолжение регулярного эндоскопического скрининга с сокращением интервала между исследованиями до 1 года.
3. Если проксимальнее зоны поражения, определяемой при эндоскопическом/гистологическом исследовании, обнаруживается adenomatousный полип, то может быть выполнена стандартная полипэктомия с последующим рутинным наблюдением.
4. Наличие полипа с дисплазией в участке толстой кишки, пораженной ЯК, не является показанием к колэктомии при условии, что его гистологическое строение

соответствует аденоме и признаки дисплазии отсутствуют в окружающей неизменной слизистой оболочке или где-либо в кишке, а также в краях удаленного полипа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 1: 48–65.
2. Клинические рекомендации Минздрава России. Язвенный колит у взрослых. 2016. Доступен по: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_169/ (дата обращения 20.10.2020).
3. Шапина М.В., Халиф И.Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. Медицинский совет. 2017; 15: 44–50.
4. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017; 11 (7): 769–84.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Shelygin Ju.A., Abdulganieva D.I. et al. Rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy assotsiacii i Assotsiacii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniju vzroslyh bol'nyh jazvennym kolitom. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2015; 1: 48–65. (in Russian).
2. Klinicheskie rekomendacii Minzdrava Rossii. Jazvennyj kolit u vzroslyh. [Ulcerative colitis in adults]. 2016. Available at: [https://library.medadtech.ru/rest/documents/cr_169/](https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_169/). (accessed 20.10.2020). (in Russian).
3. Shapina M.V., Halif I.L. Primenenie preparatov 5-aminosalicilovoj kisloty dlja lechenija jazvennogo kolita v razlichnyh rezhimah dozirovaniya. [The use of 5-aminosalicylic acid preparations for the treatment of ulcerative colitis in various dosage regimens]. Medicinskij sovet. 2017; 15: 44–50. (in Russian).
4. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017; 11(7): 769–84.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ КРОНА

© Оксана Борисовна Щукина^{1,2}, Сергей Витальевич Иванов¹,
Анжелика Витольдовна Шотик^{1,3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Городская клиническая больница № 31. 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

³ Елизаветинская больница. 195427, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14

Контактная информация: Сергей Витальевич Иванов — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: ivanov.sv@mail.ru

Поступила: 11.01.2021

Одобрена: 04.03.2021

Принята к печати: 16.03.2021

РЕЗЮМЕ: Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с болезнью Крона с фокусом внимания на рациональную терапию и особенности применения различных групп препаратов для консервативного лечения данного заболевания, рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены врачам-терапевтам и всем специалистам, интересующимся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании утвержденных клинических рекомендаций Минздрава России «Болезнь Крона у взрослых», рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных с болезнью Крона, рекомендаций Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO), утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Крона; диагностика; лечение; 5-аминосалициловая кислота; глюокортикоиды; иммуносупрессанты; генно-инженерная биологическая терапия; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS TO DIAGNOSE AND TREAT CROHN'S DISEASE

© Oksana B. Shchukina^{1,2}, Sergei V. Ivanov¹, Angelica V. Shotik^{1,3}

¹ First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

² City Clinical Hospital № 31. 197110, Saint-Petersburg, Dinamo pr., 3

³ City Hospital named after St. Martyr Elizabeth. 195427, Saint-Petersburg, Vavilovikh st., 14

Contact information: Sergei V. Ivanov — PhD, Associate Professor of Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty. E-mail: ivanov.sv@mail.ru

Received: 11.01.2021

Revised: 04.03.2021

Accepted: 16.03.2021

SUMMARY: Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with Crohn's disease with a focus on rational therapy and the peculiarities of the use of various groups of drugs for the conservative treatment of this disease. They are recommended for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg and intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of the approved Clinical Recommendations of the Ministry of Health of Russia «Crohn's disease in adults», Recommendations of the Russian

Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adult patients with Crohn's disease, Recommendations of the European Crohn's and Colitis Organization. These practical recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEYWORDS: Crohn's disease; diagnosis; treatment; 5-aminosalicylic acid; glucocorticosteroids; immunosuppressants; genetically engineered biological therapy; practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

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

Данные о распространенности БК в Российской Федерации ограничены. Согласно зарубежным данным, заболеваемость БК составляет от 0,3 до 20,2 на 100 000 человек, распространенность достигает 322 на 100 000 человек.

Активное течение болезни Крона существенно снижает качество жизни пациентов, пациенты требуют пожизненного наблюдения специалистами и постоянной медикаментозной поддержки. Данная патология поражает молодых людей трудоспособного возраста и детей, и в ряде случаев сопровождается развитием тяжелых осложнений, требующих хирургического лечения, что определяет внимание к данному заболеванию медицинского сообщества в России и в мире [1–3].

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

K50.0 — Болезнь Крона тонкой кишки.

K50.1 — Болезнь Крона толстой кишки.

K50.8 — Другие разновидности болезни Крона.

K50.9 — Болезнь Крона неуточненная.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

К наиболее частым клиническим симптомам БК относятся:

- хроническая диарея (более 6 недель), в большинстве случаев без примеси крови;
- боль в животе;
- лихорадка;
- анемия неясного генеза;
- симптомы кишечной непроходимости;
- перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие

после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки).

Клиническая картина на ранних этапах развития заболевания может быть не выражена, что затрудняет диагностику болезни Крона.

У значительной части пациентов возможно появление внекишечных (системных) проявлений заболевания, которые можно разделить по принципу связи с активностью и длительностью заболевания.

К внекишечным аутоиммунным проявлениям, связанным с активностью заболевания (появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения), относятся следующие:

- артропатии (артралгии, артриты);
- поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия);
- поражение слизистых оболочек (афтозный стоматит);
- поражение глаз (uveит, ирит, ириодициклит, эпиклерит).

К внекишечным аутоиммунным проявлениям, не связанным с активностью заболевания (имеют тенденцию к прогрессированию независимо от обострения или ремиссии БК и часто определяют негативный прогноз заболевания), относятся:

- анкилозирующий спондилит (сакроилеит);
- первичный склерозирующий холангит;
- остеопороз, остеомаляция;
- псориаз.

Внекишечные проявления, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями, следующие:

- холелитиаз;
- стеатоз печени, стеатогепатит;
- тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии;
- амилоидоз.

На момент постановки диагноза у значительной части больных обнаруживаются симптомы, связанные с осложнениями БК, к числу которых относят:

- наружные свищи (кишечно-кожные);
- внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректовагинальные);

- инфильтрат брюшной полости;
- межкишечные или интраабдоминальные абсцессы;
- стриктуры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (с нарушением кишечной проходимости и без таковой);
- анальные трещины;
- парапроктит (при аноректальном поражении);
- кишечное кровотечение (развивается редко).

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Основными классифицирующими признаками БК являются локализация и распространенность поражения, характер течения, тяжесть атаки, фенотипический вариант заболевания, наличие внекишечных проявлений, перianальных проявлений.

Поскольку заболевание носит хронический характер, течение БК включает периоды обострения и ремиссии заболевания.

1. Ремиссия БК — исчезновение типичных проявлений заболевания. Выделяют следующие варианты ремиссии БК:
 - 1.1. Клиническая ремиссия — отсутствие симптомов БК (соответствует значению индекса Беста <150).
 - 1.2. Эндоскопическая ремиссия — отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании.
2. Обострение (рецидив, атака) БК — появление типичных симптомов заболевания у пациентов, до этого находившихся в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

Для классификации БК по локализации поражения применяется Монреальская классификация, выделяют 3 варианта:

1. Терминальный илеит.
2. Колит.
3. Илеоколит.

Данные три категории могут сопровождаться поражением верхних отделов ЖКТ и поражением аноректальной зоны. При БК поражение верхних отделов ЖКТ редко встречается в изолированном виде и, как правило, дополняет терминальный илеит, колит или илеоколит.

По степени распространенности поражения выделяют:

1. Локализованную БК — поражение протяженностью менее 30 см. Обычно ис-

пользуется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны (поражение <30 см подвздошной кишки и правого отдела толстой кишки). Возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки.

2. Распространенную БК — поражение протяженностью более 100 см (сумма всех пораженных участков).

С учетом фаз обострения и ремиссии БК выделяют следующие варианты течения заболевания (характер течения заболевания):

- острое течение (продолжительность заболевания менее 6 месяцев от дебюта);
- хроническое непрерывное течение (периоды ремиссии продолжаются менее чем 6 месяцев на фоне адекватной терапии);
- хроническое рецидивирующее течение (периоды ремиссии продолжаются более чем 6 месяцев).

В зависимости от фенотипического варианта (формы) БК классифицируется как:

- 1) нестриктурирующая, непенетрирующая (аналоги в русскоязычной литературе — просветная, инфильтративно-воспалительная, неосложненная, в англоязычной литературе — luminal);
- 2) стриктурирующая (стенозирующая);
- 3) пенетрирующая (свищевая).

Перianальные поражения (свищи, анальные трещины, перianальные абсцессы) могут дополнять любой из указанных фенотипических вариантов, а также быть самостоятельным проявлением БК.

Тяжесть течения БК определяется следующими параметрами:

- тяжестью текущей атаки;
- наличием внекишечных проявлений и осложнений;
- протяженностью поражения;
- рефрактерностью к лечению, в частности, развитием гормональной зависимости и резистентности.

Для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения (атаки), для чего используются критерии, разработанные Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России (табл. 1), индекс Харви-Брэдшоу (табл. 2), а также индекс Беста — CDAI (табл. 3). Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки БК. Использование той или иной системы оценки тяжести определяется рутинной практикой конкретного лечебного учреждения.

Таблица 1

Оценка тяжести атаки болезни Крона по критериям Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Средняя частота стула в сутки за последние 3 дня	Менее 4	4–6	7 и более
Боль в животе	Отсутствует или незначительная	Умеренная	Сильная
Лихорадка	Отсутствует	<38 °C	>38 °C
Тахикардия	Отсутствует	<90 уд./мин	>90 уд./мин
Снижение массы тела	Отсутствует	<5%	5% и более
Гемоглобин	>100 г/л	90–100 г/л	<90 г/л
СОЭ	Норма	<30 мм/час	>30 мм/час
Лейкоцитоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изменением формулы
СРБ	Норма	<10 г/л	>10 г/л
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения (любые)	Нет	Есть	Есть

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 2

Оценка тяжести атаки болезни Крона согласно индексу Харви–Брэдшоу

Симптом	Тяжесть	Оценка
Общее самочувствие	Хорошее Немного ниже среднего Плохое Очень плохое Ужасное	0 1 2 3 4
Боль в животе	Нет Слабая Умеренная Сильная	0 1 2 3
Диарея	+	1 балл для каждой дефекации жидким стулом за сутки
Инфильтрат брюшной полости	Нет Наличие сомнительно Наличие Наличие при напряжении мышц брюшной стенки	0 1 2 3
Осложнения	Артрит, увеит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит, анальная трещина, новый свищ или абсцесс	По 1 баллу за каждое осложнение
Итого, общая сумма баллов =		
Интерпретация значения общей суммы баллов: ≤4 — ремиссия; 5–6 — легкая атака; 7–8 — среднетяжелая атака; ≥9 — тяжелая атака.		

Таблица 3
Оценка тяжести атаки болезни Крона согласно индексу Беста (CDAI)

Критерий	Система подсчета	Умножение на коэффициент	Подсчет суммы баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за последние 7 дней	×2	=
Боль в животе 0 — отсутствие 1 — слабая 2 — умеренная 3 — сильная	Учитывается сумма баллов за 7 дней	×5	=
Общее самочувствие 0 — хорошее 1 — удовлетворительное 2 — плохое 3 — очень плохо 4 — ужасное	Учитывается сумма баллов за 7 дней	×7	=
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения): • артрит или артраптит • ирит или увеит • узловая эритема • гангренозная пиодермия • афтозный стоматит • анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) • другие свищи	Наличие каждого из перечисленных осложнений добавляет 1 балл	×20	=
Лихорадка $\geq 37,5$ °C	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	×20	=
Применение лоперамида и других опиатов для купирования диареи 0 — нет 1 — да		×30	=
Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат) 0 — отсутствует 2 — сомнительно 5 — отчетливо	Оценка производится однократно в момент осмотра	×10	=
Гематокрит 47 минус показатель больного (М) 42 минус показатель больного (Ж)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	×6	=
Масса тела, кг	1 — (фактическая масса: идеальная масса)	×100	=
Итого, общая сумма баллов =			
Интерпретация значения общей суммы баллов: <150 баллов — неактивная БК (клиническая ремиссия); 150–300 баллов — легкая атака; 301–450 баллов — среднетяжелая атака; >450 — тяжелая атака.			

Также выделяют особенности течения БК в зависимости от ответа на гормональную терапию, назначенную при обострении заболевания, что имеет ключевое значение для определения терапевтической тактики ведения пациента.

1. Гормональная резистентность:
— при тяжелой атаке — отсутствие положительной динамики со стороны

клинических и лабораторных показателей, несмотря на применение в течение более чем 7 дней системных глюкокортикоидов (ГКС) в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки;

- или
— при среднетяжелой атаке — сохранение активности заболевания при перораль-

ном приеме ГКС в течение 2 недель в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона.

2. Гормональная зависимость:

- увеличение активности заболевания при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения или
- возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

При формулировании диагноза следует указать:

- фенотипический вариант;
- локализацию поражения с перечислением пораженных сегментов ЖКТ;
- характер течения заболевания;
- fazu течения (ремиссия или обострение);
- тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии;
- наличие гормональной зависимости или резистентности;
- наличие внекишечных или кишечных и перианальных осложнений.

При наличии у пациента свищей и стриктур одновременно или в разные периоды заболевания в диагнозе БК форма заболевания формулируется как «свищевая», поскольку это более тяжелое осложнение, но в диагнозе также обязательно должна фигурировать стриктура как осложнение.

Примеры формулировок диагноза:

«Болезнь Крона: илеоколит с поражением терминального отдела подвздошной кишки, слепой и восходящей ободочной кишки, пенетрирующая форма, осложненная инфильтратом брюшной полости, наружным кишечным свищом и перианальными поражениями (передняя и задняя анальные трещины), среднетяжелая атака, хроническое рецидивирующее течение».

«Болезнь Крона: терминальный илеит, стеноизирующая форма (стриктура терминального отдела подвздошной кишки без нарушения кишечной проходимости) хроническое рецидивирующее течение, ремиссия».

«Болезнь Крона в форме колита с поражением восходящей, сigmoidной и прямой кишки, хроническое непрерывное течение, тяжелая атака. Перианальные проявления в виде заднего экстрасфинктерного свища прямой кишки, осложненного параректальным затеком. Гормональная зависимость».

«Болезнь Крона с поражением подвздошной, тощей и двенадцатиперстной кишки, хроническое рецидивирующее течение, тяжелая атака, осложненная инфильтратом брюшной полости и стриктурой тощей кишки с нарушением кишечной проходимости. Резекция илеоцекального отдела в 1999 г. по поводу стриктуры терминального отдела подвздошной кишки».

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Однозначных диагностических критериев БК не существует, диагноз устанавливается на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений.

Общепринятыми являются критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones, включающие определение шести ключевых признаков заболевания (диагноз БК считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении гранулемы в сочетании с любым другим признаком):

1. Поражение от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение.
2. Прерывистый характер поражения.
3. Трансмуральный характер поражения: язвы-трещины, абсцессы, свищи.
4. Фиброз: стриктуры.
5. Лимфоидная ткань (гистологическое исследование): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления.
6. Муцин (гистологическое исследование): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки.
7. Наличие саркоидной гранулемы.

В рамках физикального обследования в обязательном порядке рекомендован осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки. При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления БК, в т.ч. лихорадка, дефицит питания, инфильтрат в брюшной полости, наружные кишечные свищи, перианальные проявления, внекишечные проявления.

Рекомендованным минимумом лабораторной диагностики являются: исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, гемокоагулограмма, общий

белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты). Лабораторные проявления БК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемия хронического заболевания, В₁₂- или фолиеводефицитная), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии). Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопротеинемию (в частности, гипоальбуминемию). При необходимости дифференциальной диагностики анемии целесообразно исследовать уровень фолиевой кислоты, витамина В₁₂, сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки, ферритина.

При остром начале диареи выполняется анализ кала для исключения острой кишечной инфекции, исследование на токсины A и B, *Cl. difficile* (при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре для исключения псевдомембранозного колита). Для выявления инфекции в 90% случаев требуется как минимум 4 образца кала. При постановке диагноза выполняется анализ кала на яйца глистов и паразиты.

Чувствительным маркером воспаления является фекальный кальпротектин, применяемый также в качестве способа мониторинга активности заболевания.

Диагностика БК преимущественно основана на инструментальных методах исследования. Для подтверждения диагноза рекомендованы следующие диагностические мероприятия:

- фиброколоноскопия с ileоскопией и биопсией слизистой оболочки кишки в зоне поражения;
- магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) с контрастированием кишечника (диагностика свищей, абсцессов, инфильтратов); при невозможности провести МРТ или КТ допустимо рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью (после исключения признаков непроходимости);
- эзофагогастродуоденоскопия;
- фистулография (при наличии наружных свищей);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- обзорная рентгенография брюшной полости (при симптомах кишечной непроходимости);

- трансректальное УЗ- или МР-исследование прямой кишки и анального канала (при перианальных поражениях).

К дополнительным методам обследования относятся:

- Капсулальная эндоскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки и при отсутствии структур). Следует помнить, что задержка капсулы в кишечнике наблюдается у 13% пациентов. В настоящее время у больных БК до проведения капсулльной эндоскопии рекомендуется выполнять рентгенологические исследования (пас-саж бария по кишечнику, КТ-энтерография) или МР-энтерографию для оценки наличия структур тонкой кишки.
- Баллонная энтероскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки).

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются преимущественно с целью проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний, к числу которых относятся: язвенный колит, острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз, паразитозы), антибиотик-ассоциированные поражения кишечника (в т.ч. инфекция *Cl. difficile*), туберкулез кишечника, системные васкулиты, неоплазии толстой и тонкой кишки, дивертикулит, аппендицит, эндометриоз, солитарная язва прямой кишки, ишемический колит, актиномикоз, лучевые поражения кишечника и синдром раздраженного кишечника.

Эндоскопическими критериями диагностики БК являются следующие:

- регионарное (прерывистое) поражение слизистой оболочки;
- симптом «бульжной мостовой» — сочетание глубоких продольно ориентированных язв и поперечно направленных язв с островками отечной гиперемированной слизистой оболочки;
- линейные язвы (язвы-трещины);
- афты;
- структуры;
- устья свищей (в некоторых случаях).

Рентгенологическими проявлениям БК являются:

- регионарное, прерывистое поражение;
- структуры;
- симптом «бульжной мостовой»;
- свищи;
- межкишечные или интраабдоминальные абсцессы.

Морфологическими признаками БК являются:

- глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой;
- саркоидные гранулемы (скопления эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток), которые обычно обнаруживаются в стенке резецированного участка и только в 15–36% случаев — при биопсии слизистой оболочки);
- фокальная (дискретная) лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;
- трансмуральная воспалительная инфильтрация с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки;
- поражение подвздошной кишки со структурными изменениями ворсин, мукоидной или псевдопилорической метаплазией крипт и хроническим активным воспалением;
- прерывистое поражение — чередование пораженных и здоровых участков кишки (при исследовании резецированного участка кишки).

В отличие от язвенного колита, криптабсцессы при БК формируются редко, а секреция слизи остается нормальной.

Диагноз БК должен быть подтвержден следующим образом:

- эндоскопическим и морфологическим методами и/или
- эндоскопическим и рентгенологическим методами.

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лечебные мероприятия при БК включают:

- назначение лекарственных препаратов в рамках консервативной терапии;
- хирургическое лечение;
- психосоциальную поддержку;
- диетические рекомендации.

Целями терапии БК являются индукция ремиссии и ее поддержание без постоянно го приема ГКС, профилактика осложнений, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений — своевременное назначение хирургического лечения. Следует отметить, что поскольку хирургическое лечение не приводит к полному излечению пациентов с БК, даже при радикальном удалении всех

пораженных сегментов кишечника необходимо проведение противорецидивной терапии, которую следует начать не позднее 2 недель после перенесенного оперативного вмешательства.

Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с БК, условно подразделяются на следующие категории:

1. Средства для индукции ремиссии — системные ГКС (преднизолон и метилпреднизолон) и топические ГКС (бudesонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ): моноклональные антитела к ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пэгол), моноклональные антитела к интегринам, селективно действующие только в ЖКТ (ведолизумаб), моноклональные антитела к интерлейкинам 12/23, а также антибиотики и препараты месалазина. Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, а также назначаться более 12 недель.
2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства) — иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин), препараты ГИБТ (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, ведолизумаб, устекинумаб) и препараты месалазина.
3. Вспомогательные симптоматические средства — парентеральные препараты железа для коррекции анемии, препараты для коррекции белково-электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза (препараты кальция), средства для энтерального питания и др.

Подходы к терапии в основном определяются локализацией поражения, тяжестью заболевания и эффективностью предшествующей терапии.

ИЛЕОЦЕКАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ (ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ИЛЕИТ, ИЛЕОКОЛИТ), ЛЕГКАЯ АТАКА

В качестве терапии первой линии в данном случае рекомендовано использовать бudesонид в дозе 9 мг/сут в течение 8 недель с последующим снижением по 3 мг в неделю до полной отмены. Терапевтический эффект бudesонида следует оценивать через 2–4 недели. При отсутствии терапевтического отве-

та на будесонид лечение проводится как при среднетяжелой атаке БК.

В случае первой атаки при достижении клинической ремиссии рекомендована поддерживающая противорецидивная терапия месалазином или сульфасалазином в дозе не менее 2 г/сут, но доказательная база для этого положения в настоящее время отсутствует. Следует учесть, что эффективность применения месалазина при БК ограничена.

ИЛЕОЦЕКАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ (ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ИЛЕИТ, ИЛЕОКОЛИТ), СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ АТАКА

Для индукции ремиссии рекомендуется применять системные ГКС (преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг перорально) или топические ГКС (будесонид 9 мг/сут). При наличии системных внекишечных проявлений и/или инфильтрата брюшной полости препаратами выбора являются системные ГКС в сочетании с антибиотиками.

Рекомендуется раннее (одновременно с ГКС) назначение иммуносупрессоров (азатиоприн в дозе 2,0–2,5 мг/кг в сутки, 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг в сутки), а при их непереносимости или неэффективности — метотрексат 25 мг в неделю подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю. Эффективность ГКС или комбинированной терапии оценивается через 2–4 недели. При достижении клинической ремиссии следует начать снижение дозы ГКС до полной отмены на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами. Снижение системных ГКС проводят по приведенной ниже схеме (табл. 4). Будесонид в дозе 9 мг может применяться в течение 8 недель с последующим снижением дозы на 3 мг в неделю. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. После отмены ГКС поддерживающая терапия азатиоприном или 6-меркаптопурином проводится не менее 4 лет.

В случае угрозы развития септических осложнений рекомендовано добавить к терапии антибактериальные препараты.

Для больных с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3–6 месяцев после отмены ГКС на фоне приема азатиоприна или 6-меркаптопурина) рекомендовано проведение ГИБТ в виде индукционного курса (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол или ведолизумаб) с последующим переходом на

Таблица 4
Схема снижения дозы глюкокортикоидов
при атаке болезни Крона средней тяжести

Неде- ля	Атака средней тяжести	
	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	60	48
2	60	48
3	50	40
4	45	36
5	40	32
6	35	28
7	30	24
8	25	20
9	20	16
10	15	12
11	10	8
12	5	4

длительное (многолетнее) поддерживающее лечение. Дозы препаратов ГИБТ назначают в соответствии с инструкцией по применению. Отсутствие ответа на ГИБТ определяется в течение 12 недель. После достижения ремиссии любым из препаратов ГИБТ рекомендован переход к поддерживающей терапии (с иммуносупрессорами или без них) по схеме, указанной в инструкции по применению соответствующего препарата ГИБТ.

Для повышения эффективности лечения инфликсимабом рекомендуется комбинировать его с иммуносупрессорами, в то время как для адалимумаба и цертолизумаба пэгола целесообразность такой комбинации не доказана. Анти-ФНО препараты демонстрируют сходную эффективность и профиль безопасности, в связи с чем выбор препарата определяется лечащим врачом. Потеря ответа на анти-ФНО терапию может привести к нарастанию активности заболевания, осложнениям и обсуждению вопроса о хирургическом лечении.

ПОРАЖЕНИЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ, ЛЕГКАЯ АТАКА

Для терапии легкой атаки БК с поражением толстой кишки рекомендован пероральный месалазин в дозе 4,0–4,8 г (таблетки, таблетки ММХ, гранулы) или сульфасалазин в дозе 4 г/сут. Оценка терапевтического эффекта производится через 2–4 недели. При достижении клинической ремиссии поддер-

живающая терапия рекомендована также месалазином 1,5–2 г/сут или сульфасалазином в дозе 2 г/сут длительностью не менее 4 лет. Следует учесть, что эффективность применения месалазина при БК ограничена.

При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой БК.

ПОРАЖЕНИЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ, СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ АТАКА

При среднетяжелой атаке БК с поражением толстой кишки рекомендована терапия системными ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются преднизолон 60 мг/сут или метилпреднизолон 48 мг/сут перорально. Одновременно рекомендовано назначить иммуносупрессоры: азатиоприн (2 мг/кг в сутки), 6-меркаптопурин (1,5 мг/кг в сутки), а при непереносимости тиопуринов — метотрексат в дозе 25 мг в неделю подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю.

Эффективность терапии ГКС оценивают через 2–4 недели. При достижении клинической ремиссии на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены (см. табл. 4). Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. Продолжительность поддерживающей терапии иммуносупрессорами — менее 4 лет.

При развитии стероидорезистентности, стероидозависимости или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3–6 месяцев после отмены системных ГКС на фоне приема азатиоприна или 6-меркаптопурина) рекомендована терапия препаратами ГИБТ или хирургическое лечение.

В случае угрозы развития септических осложнений рекомендованы антибактериальные препараты.

ПОРАЖЕНИЕ ТОНКОЙ КИШКИ (КРОМЕ ТЕРМИНАЛЬНОГО ИЛЕИТА), ЛЕГКАЯ АТАКА

В данном случае рекомендована терапия препаратами месалазина с этилцеллюлозным покрытием (к данной категории относится, например, пентаса) в дозе 4 г/сут, прием препарата в этой же дозе продолжается и в качестве поддерживающей терапии в течение не менее 2 лет. Следует учесть, что эффективность применения месалазина при БК ограничена.

ПОРАЖЕНИЕ ТОНКОЙ КИШКИ (КРОМЕ ТЕРМИНАЛЬНОГО ИЛЕИТА), СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ АТАКА

При среднетяжелой атаке с поражением тонкой кишки (кроме терминального илеита) назначается терапия системными ГКС (преднизолон в дозе 60 мг/сут или метилпреднизолон в дозе 48 мг/сут перорально) в сочетании с иммуносупрессорами — азатиоприном (2,0–2,5 мг/кг в сутки) или 6-меркаптопурином (1,5 мг/кг в сутки). При непереносимости тиопуринов используется метотрексат в дозе 25 мг в неделю подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю. При достижении ремиссии поддерживающую терапию рекомендовано продолжать в течение не менее 4 лет. Неэффективность терапии ГКС или развитие гормональной зависимости является показанием к назначению препаратов ГИБТ.

При наличии инфильтрата брюшной полости назначаются антибиотики: метронидазол и фторхинолоны парентерально на срок 10–14 дней.

При наличии показаний назначают нутритивную поддержку — энтеральное или зондовое питание.

ТЯЖЕЛАЯ АТАКА ПРИ ЛЮБОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОРАЖЕНИЯ

Тяжелая атака БК любой локализации требует проведения интенсивной противовоспалительной терапии в специализированном стационаре.

При первой атаке лечение рекомендовано начинать с системных ГКС в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн в дозе 2,0–2,5 мг/кг в сутки, 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг в сутки, а при непереносимости тиопуринов — метотрексат 25 мг в неделю подкожно или внутримышечно) или без иммуносупрессоров.

При тяжелой атаке ГКС вводят внутривенно (преднизолон 75 мг/сут или метилпреднизолон 60 мг/сут) в течение 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС.

Снижение дозы ГКС осуществляется по схеме, представленной в таблице 5. Поддерживающая терапия проводится так же, как и при среднетяжелой БК.

Для некоторых пациентов с редким рецидивированием заболевания рекомендованы повторные курсы ГКС-терапии в сочетании с иммуносупрессорами.

Таблица 5

Схема снижения дозы глюокортикоидов при тяжелой атаке болезни Крона

Неде- ля	Тяжелая атака	
	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	75, внутривенное введение	60, внутривенное введение
2	75, пероральный прием	60, пероральный прием
3	65	52
4	55	44
5	45	36
6	35	28
7	30	24
8	25	20
9	20	16
10	15	12
11	10	8
12	5	4

При отсутствии эффекта от ГКС, развитии гормонорезистентности, гормонозависимости или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3–6 месяцев после отмены системных ГКС на фоне приема тиопуринов) рекомендовано назначение препаратов ГИБТ разных групп: анти-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол), анти-интегриновые антитела (ведолизумаб). Также возможно использование моноклональных антител к интерлейкинам 12/23 (устекинумаб). При рецидиве заболевания лечение рекомендуется сразу начинать с препаратов ГИБТ в комбинации с иммуносупрессорами или без них. ГКС назначают только при невозможности применения ГИБТ.

В ряде случаев при тяжелой атаке БК любой локализации может быть рекомендована терапия ГКС высокими дозами (эквивалентно 125 мг преднизолона парентерально). Данная терапия проводится в течение не более 7 дней с последующим переводом на пероральные ГКС по приведенной выше схеме (см. табл. 5) после введения последовательно 100 мг внутривенно в первый день снижения дозы, затем 75 мг, а затем — 50 мг.

При достижении клинической ремиссии с использованием ГКС в комбинации с тиопуринами дальнейшее лечение (поддерживающая терапия) рекомендовано с использованием тиопуринов.

При ремиссии, достигнутой за счет использования любого из препаратов ГИБТ, поддерживающее лечение проводится тем же препаратом строго в соответствии с инструкцией к препаратуре. Инфликсимаб можно комбинировать с азатиоприном. При невозможности проведения длительной терапии препаратами ГИБТ профилактика рецидива проводится тиопуринами.

Также может быть рекомендована антибактериальная терапия (данные, полученные при проведении систематических обзоров и метаанализов диктуют необходимость дальнейших исследований для оценки целесообразности применения антибиотиков в лечении БК):

- 1-я линия — метронидазол 1,5 г/сут в сочетании с фторхинолонами (ципрофлоксацин, офлоксацин) внутривенно в течение 10–14 дней;
- 2-я линия — цефалоспорины внутривенно в течение 7–10 дней;
- 3-я линия — рифаксимин в дозе 800–1200 мг в течение 14 дней.

Также рекомендована инфузионная терапия: регидратация, коррекция белково-электролитных нарушений. У истощенных пациентов обязательным дополнением является нутритивная поддержка (энтеральное зондовое питание). Рекомендована коррекция анемии: гемотрансфузии (эритромасса) при снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л, далее — терапия препаратами железа парентерально (железа(III)гидрооксид сахарозный комплекс, железа(III)гидрооксид декстрана, железа карбоксимальтозат).

ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРона

Даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника хирургическое вмешательство не приводит к полному излечению пациента: в течение 5 лет клинически значимый рецидив отмечается у 28–45% пациентов, а в течение 10 лет — у 36–61%, что диктует необходимость продолжения противорецидивной терапии после операции по поводу БК.

К факторам, достоверно повышающим риск послеоперационного рецидива, относятся следующие:

- курение;
- две резекции кишки в анамнезе и более;
- протяженные резекции тонкой кишки в анамнезе (более 50 см);

- перианальные поражения;
- пенетрирующий фенотип.

В зависимости от сочетания факторов риска и эффективности ранее проводившейся противорецидивной терапии пациенты после операции должны быть стратифицированы на группы с различным риском послеоперационного рецидива:

- в группе низкого риска рецидива БК рекомендовано назначение месалазина (4 г/сут) или сульфасалазина (4 г/сут);
- пациентам из группы промежуточного риска рекомендовано проведение терапии азатиоприном (2,0–2,5 мг/кг в сутки) или 6-меркаптопурином (1,5 мг/кг в сутки);
- пациентам с высоким риском рецидива рекомендовано еще до проведения контрольного эндоскопического исследования начать курс ГИБТ (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, ведолизумаб).

Противорецидивную терапию рекомендуется начинать через 2 недели после оперативного вмешательства. Спустя 6–12 месяцев всем оперированным пациентам с БК показано проведение контрольного обследования, в первую очередь эндоскопического. При невозможности визуализировать зону анастомоза следует констатировать наличие или отсутствие рецидива, основываясь на сочетании данных рентгенологического обследования (как правило, КТ) и неинвазивных маркеров воспаления — С-реактивного белка, фекального кальпротектина и др.

В дальнейшем, вне зависимости от характера течения заболевания и клинической манифестации БК, рекомендовано не реже 1 раза в 1–3 года выполнять контрольное эндоскопическое исследование.

ПЕРИАНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Перианальные проявления развиваются у 26–54% пациентов с БК, чаще встречаются при поражении толстой кишки.

Целью обследования при перианальных проявлениях БК является в первую очередь исключение острого гнойного процесса в параректальной области, требующего срочного хирургического лечения. Наиболее точными методами диагностики перианальных проявлений являются следующие: МРТ малого таза (с контрастированием); местный осмотр под обезболиванием; УЗИ ректального датчиком (в условиях специализированного центра).

Фистулография обладает меньшей точностью при диагностике перианальных свищей, чем МРТ.

Подход к хирургическому вмешательству на перианальной области должен быть индивидуален для каждого пациента.

Перианальные проявления при БК исключают возможность применения препаратов месалазина для поддержания ремиссии, и в таком случае рекомендовано назначение иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-мекарптопурин, метотрексат) и/или препаратов ГИБТ (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, ведолизумаб, устекинумаб) в стандартных дозах. Перианальные проявления БК также требуют назначения метронидазола в дозе 0,75 г/сут и/или ципрофлоксацина в дозе 1 г/сут, антибактериальные препараты назначаются длительно (до 6 мес или до появления побочных эффектов). Эффективным считается подключение к терапии метронидазола в виде свечей и мазей. Использование антибактериальных препаратов в качестве монотерапии не рекомендовано.

При наличии трещин анального канала хирургическое вмешательство не рекомендуется, предпочтение отдается вышеописанной местной консервативной терапии.

Простые свищи, не сопровождающиеся какими-либо симптомами, также не требуют хирургического вмешательства. Рекомендовано динамическое наблюдение на фоне вышеописанной консервативной терапии. При наличии симптоматики возможна ликвидация свища при помощи фистулотомии или его адекватное дренирование при помощи установки латексных дренажей-сетонов. Показанием к установке сетонов в большинстве случаев является вовлечение части сфинктера в свищевой ход. При отсутствии воспаления слизистой оболочки прямой кишки возможно выполнение низведения слизисто-мышечного лоскута прямой кишки с пластикой внутреннего свищевого отверстия.

Для лечения сложных свищей рекомендована установка латексных дренажей-сетонов в комбинации с агрессивной медикаментозной терапией. Учитывая высокую эффективность ГИБТ при надлежащем дренировании сложных свищей, оправдано ее раннее назначение (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, ведолизумаб). Тем не менее сложные перианальные свищи, с высокой частотой приводящие к развитию гнойных осложнений, часто являются показанием к отключению пассажа по толстой кишке путем формирования двусторонней илеостомы.

Ректовагинальные свищи в большинстве случаев требуют хирургического вмешательства. Лишь в отдельных ситуациях при наличии низкого свища между прямой кишкой и преддверием влагалища рекомендовано проведение только консервативного лечения. В остальных случаях показано оперативное лечение под прикрытием илеостомы. При наличии активного поражения прямой кишки адекватная противовоспалительная терапия до операции увеличивает эффективность хирургического вмешательства.

ОСЛОЖНЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА

Осложнения при БК подразделяются на острые и хронические.

К острым осложнениям относят следующие:

- кишечное кровотечение;
- перфорацию кишки;
- токсическую дилатацию ободочной кишки.

К хроническим осложнениям относят:

- стриктуры;
- инфильтрат брюшной полости;
- внутренние или наружные кишечные свищи;
- развитие неоплазии.

При кишечном кровотечении экстренное хирургическое вмешательство рекомендовано при невозможности стабилизировать гемодинамику пациента, несмотря на переливания эритроцитарной массы и проведение интенсивной гемостатической терапии. Кишечное кровотечение констатируют при потере более 100 мл крови в сутки по данным объективных лабораторных методов (сцинтиграфия, определение гемоглобина в каловых массах гемоглобинцианидным методом) или при объеме каловых масс с визуально определяемой примесью крови более 800 мл/сут. В подобных случаях выполняется резекция пораженного участка кишечника (с наложением анастомоза или без такового) с обязательной интраоперационной энtero- или колоноскопией.

Перфорация тонкой кишки в свободную брюшную полость является достаточно редким осложнением и обычно возникает либо дистальнее, либо проксимальнее участка кишки с наличием стриктуры. При выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным обзорной рентгенографии) рекомендовано экстренное хирургическое вмешательство, которое в подобной ситуации может быть ограничено резекцией пора-

женного отдела с формированием анастомоза или стомы. В случае экстренной операции следует избегать формирования первичного анастомоза без протекции при помощи двустольной илеостомы.

Токсическая дилатация ободочной кишки при БК является редким осложнением и представляет собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6,0 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипомагниемия, подготовка кишки к фиброколоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. О развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение артериального давления). Операцией выбора в данном случае является субтотальная резекция ободочной кишки с одноствольной илеостомией.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

У различных групп лекарственных препаратов имеются особенности применения в различных терапевтических схемах лечения БК, определяющие выбор оптимальной тактики ведения пациентов с различной степенью тяжести заболевания и локализации поражения ЖКТ. Следует отметить, что доказательная база по ряду аспектов медикаментозной терапии недостаточна или противоречива.

Препараторы месалазина и сульфасалазин не рекомендуется использовать для индукции ремиссии при БК.

ПРЕПАРАТЫ МЕСАЛАЗИНА

Препараторы месалазина и сульфасалазин относятся к препаратам 5-аминосалициловой кислоты. В настоящее время в данной категории используются препараты месалазина, в то время как сульфасалазин используется значительно реже из-за наличия в формуле препарата молекулы сульфапиридина, определяющей развитие нежелательных явлений и токсических эффектов на фоне терапии сульфасалазином.

При БК использование препаратов месалазина ограничено, недостаточна доказательная база об их эффективности как в отношении

индукции ремиссии, так и в отношении поддержания ремиссии.

Глюкокортикоиды

Ключевой особенностью ГКС является то, что они не могут применяться для поддержания ремиссии, так как при их длительном применении развиваются серьезные побочные эффекты. Максимальный срок назначения ГКС составляет не более 12 недель.

В период терапии ГКС рекомендован сопутствующий прием препаратов кальция, витамина D (профилактика остеопороза), ингибиторов Н⁺,К⁺-АТФазы, контроль уровня глюкозы крови.

Равные дозы пероральных и внутривенных ГКС практически эквивалентны, поэтому исходный путь введения препарата не требует коррекции схемы снижения дозы стероидов. Выбор внутривенного пути введения ГКС при острой тяжелой атаке обусловлен возможным влиянием обезвоживания, гипопротеинемии и ускоренного пассажа по ЖКТ на абсорбцию и дальнейшую фармакокинетику пероральных ГКС. На настоящий момент данных о влиянии массы тела пациента на фармакокинетику и фармакодинамику ГКС не получено, поэтому выбор дозы ГКС должен определяться активностью заболевания, но не массой тела пациента.

Системные ГКС рекомендуются для индукции клинического ответа и клинической ремиссии у пациентов с БК при любой степени тяжести.

Будесонид рекомендуется для индукции клинической ремиссии у пациентов с БК легкой и средней степени тяжести, ограниченной подвздошной кишкой и/или восходящей ободочной кишкой.

Иммуносупрессоры

При назначении иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) следует учитывать, что их действие, обусловленное терапевтической концентрацией препарата в организме, развивается в среднем в течение 3 месяцев для тиопуринов и одного месяца для метотрексата. В период терапии рекомендуется ежемесячный контроль уровня лейкоцитов и печеночных проб.

По причине длительности развития эффекта иммуносупрессоры целесообразно назначать на фоне терапии ГКС с последующим

продолжением лечения данной категорией препаратов после отмены ГКС.

Назначение тиопуринов целесообразно начинать с дозы 50 мг с оценкой побочных эффектов и под контролем биохимического и клинического анализа крови, затем повысить дозу до рекомендуемой. Самое опасное ожидаемое осложнение при назначении тиопуринов — миелотоксичность.

Тиопурины в виде монотерапии не могут быть использованы для индукции ремиссии при БК средней и тяжелой степени, метотрексат также не может быть использован для индукции ремиссии. У пациентов со сложными перianальными свищами монотерапия тиопуринами для закрытия свища также не рекомендована.

Тиопурины и метотрексат рекомендованы для поддержания ремиссии у пациентов с гор-монозависимой БК, при этом у пациентов с недавно диагностированной БК для поддержания ремиссии раннее назначение тиопуринов не рекомендуется.

ПРЕПАРАТЫ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Препараторы ГИБТ могут рассматриваться как последняя линия консервативной терапии БК, используются для индукции ремиссии у пациентов с БК средней и тяжелой степени, которые не ответили на традиционную терапию.

При БК используются различные группы препаратов ГИБТ: анти-ФНО, анти-итегриновые препараты (ведолизумаб), моноклональные антитела к интерлейкинам 12/23 (устекинумаб).

При назначении ГИБТ требуется тщательно оценивать риски в отношении развития нежелательных явлений на фоне данной терапии, к числу которых в первую очередь относится развитие тяжелых инфекций (в т.ч. туберкулеза).

Перед проведением ГИБТ обязательно рекомендуется консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантимероновый тест, а при невозможности проведения — проба Манту, диаскин-тест).

Строгое соблюдение доз и графика введения ГИБТ является обязательным. Нерегулярное введение данных препаратов повышает риск аллергических реакций и неэффективности лечения. Пациентам с БК, у которых ремиссия была достигнута с помощью препаратов ГИБТ (препараторы анти-ФНО, ведоли-

зумаб, устекинумаб), поддерживающую терапию рекомендуется проводить с использованием того же препарата ГИБТ.

ГИБТ с использованием инфликсимаба для увеличения эффективности рекомендовано сочетать с иммуносупрессивной терапией (азатиоприн). Не рекомендуется комбинировать адалимумаб и тиопурины, так как подобная схема не имеет преимуществ по сравнению с монотерапией адалимумабом для достижения клинической ремиссии и ответа. У пациентов, достигших долгосрочной ремиссии с помощью комбинации инфликсимаба и иммунодепрессантов, рекомендована монотерапия инфликсимабом.

Рекомендовано использование устекинумаба или ведолизумаба для индукции ремиссии у пациентов с умеренной или тяжелой БК с неадекватным ответом на традиционную терапию и/или на терапию препаратами анти-ФНО.

Инфликсимаб и адалимумаб рекомендованы для индукции и поддержания ремиссии при сложных перианальных свищах, при этом данных об эффективности сочетания анти-ФНО препаратов с иммуносупрессивной терапией при данной форме заболевания недостаточно. Также недостаточно данных об эффективности устекинумаба и ведолизумаба в отношении заживления сложных перианальных свищей.

Проведение хирургического вмешательства на фоне терапии иммуносупрессорами и биологическими препаратами, как правило, не требует изменения противорецидивной терапии.

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (бионалоги) анти-ФНО препаратов, схожие с оригинальными биологическими лекарственными средствами по эффективности и безопасности, однако их взаимозаменяемость с оригинальными препаратами в настоящее время не доказана. С учетом отсутствия клинических испытаний у пациентов с ВЗК, доказавших безопасность

и эффективность чередования или полного переключения с оригинального препарата на бионалоги и наоборот, подобный терапевтический подход не рекомендован.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Минздрава России. Болезнь Крона у взрослых. 2016. Доступен по: [https://library.medadtech.ru/rest/documents/cr_151/#doc_b](https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_151/#doc_b) (дата обращения 20.10.2020).
2. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. 2013. Доступен по: <http://www.gastro.ru/index.php/klinicheskie-rekomendatsii-rga> (дата обращения 20.10.2020).
3. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2020; 14(1): 4–22. DOI 10.1093/ecco-jcc/jjz180.

REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendacii Minzdrava Rossii. Bolezn Krona u vzroslyh. [Crohn's disease in adults]. 2016. Available at: https://library.medadtech.ru/rest/documents/cr_151/#doc_b. (accessed 20.10.2020). (in Russian).
2. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii i Asociacii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniju vzroslyh pacientov s bolez'ju Krona. [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of adult patients with Crohn's disease]. 2013. Available at: <http://www.gastro.ru/index.php/klinicheskie-rekomendatsii-rga>. (accessed 20.10.2020). (in Russian).
3. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2020; 14(1): 4–22. DOI 10.1093/ecco-jcc/jjz180.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «University therapeutic journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в

другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес tervestnik@mail.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможно-

сти опубликования в открытой печати (бланк можно запросить tervestnik@mail.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лица-

ми, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «University therapeutic journal» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
3. Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах

и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «University therapeutic journal» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги

Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resona. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputpong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative

study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013).

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постновления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.
5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга

Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги

Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала

Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutroboj gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте ко-

лонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высыпается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: tervestnik@mail.ru.



СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.



Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр
Педиатрического университета,
Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafpk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

Инфекционные заболевания нервной системы у детей часто встречаются и отличаются остротой развития, тяжестью течения, высокой летальностью и частотой резидуальных последствий, нередко приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации переболевших. К наиболее актуальным проблемам нейроинфекций (НИ) относятся бактериальные гнойные менингиты (БГМ), серозные менингиты, клещевые инфекции (КИ), демиелинизирующие заболевания нервной системы и ряд других заболеваний. Свообразие рассматриваемой проблематики заключается в сочетании ряда факторов: развитие ребенка и его нервной системы и, гематоэнцефалического барьера, в частности возрастной чувствительности к возбудителю и возрастными особенностями иммунитета, особой чувствительностью ребенка разных возрастов противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим препаратам.

Оригинальность данной программы заключается в том, что рассматриваются неврологические аспекты ВИЧ-инфекции и приводятся данные собственных многолетних наблюдений, проведенных на базе Федерального центра по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям МЗ РФ.

Актуальность БГМ обусловлена не только повсеместным распространением в мире, тяжестью течения, частотой возникновения осложнений и высоким уровнем летальности, но и подавляющим количеством больных среди детей раннего возраста (более 50%). В настоящее время у детей первых 3 лет жизни преобладают менингиты менингококковой (48%), гемофильной (35,7%) и реже пневмококковой (9,2%) этиологии. Анализ летальности от БГМ показал, что в 86% — это дети 1-го года жизни, летальный исход у которых, как правило, наступил в 1 сутки госпитализации.

Другой важнейшей проблемой нейроинфекций сегодня являются клещевые инфекции (вирусный энцефалит, клещевой боррелиоз), для которых характерен полиморфизм клинических симптомов, а также латентные, бессимптомные формы болезни в начальные сроки заболевания и склонность к хронизации процесса по причине поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики.

Нередко острые или хронические инфекционные заболевания становятся причиной развития симптоматической эпилепсии. Судорожный синдром, или острые симптоматические судороги, являются одним из наиболее грозных осложнений острой фазы различных нейроинфекций. Они могут быть следствием отека головного мозга, диффузных ишемически-гипоксических метаболических нарушений в мозговой ткани, поражения паренхимы мозговой ткани в результате прямого цитопатогенного действия инфекционных агентов или опосредованного через аутоиммунные или цереброваскулярные механизмы. В то же время симптоматические судороги могут указывать и на развитие тяжелых осложнений в ходе течения инфекций — формирование субдурального скопления, абсцесса или инфаркта мозга, внутримозговых геморрагий. Знание клинико-эпидемиологических особенностей развития и течения нейроинфекций у детей позволяет выделить основные группы «риска» для принятия своевременных адекватных терапевтических и профилактических мероприятий, обеспечить дифференцированный подход к реабилитации и диспансеризации больных. Необходимость включения дополнительной образовательной программы по нейроинфекциям у детей в программу последипломного усовершенствования врачей неврологов, инфекционистов и педиатров диктуется и другой причиной. Данный раздел медицинской науки находится на стыке нескольких специальностей: педиатрии, инфекционных болезней и неврологии, обучение которым происходит на нескольких кафедрах высших медицинских учреждений, в результате чего молодые врачи не получают единых знаний об инфекционных поражениях нервной системы. Постановка диагноза при нейроинфекциях основана на умении и логике последовательного мышления по синдромальному, топическому и нозологическому диагнозу. В этой связи в программу включены вопросы семиотики поражений центральной и периферической нервной системы, клинико-неврологические синдромы, современные способы диагностики, терапии и реабилитации переболевших нейроинфекцией.

Авторы:

д.м.н., профессор Пальчик А. Б., д.м.н., доцент Фомина М. Ю., к.м.н. Скрипченко Е.Ю.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grtafpk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

