ISSN 2307-5236 DOI 10.37279/2307-5236

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И.ВЕРНАДСКОГО»

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal of Internal Diseases

№1 / 2021 год / www.crimtj.ru

№ 1

КТЛЖ

№1 / 2021 год / www.crimtj.ru

ISSN 2307-5236 DOI 10.37279/2307-5236

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»,

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

Выходные данные

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

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций России от 18.05.2015. Номер свидетельства ПИ № ФС 77 - 61812

Журнал внесен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации от 01.12.2015. Группа научных специальностей: 14.01.00 – клиническая медицина.

№1, 2021 г.

Издатель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины)

Адрес редакции: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия, 295051

Подписной индекс по каталогу Роспечати - 80109

E-mail: **crimtj@mail.ru**
Интернет-сайт: **crimtj.ru**

Тираж: 1000 экз.

Телефон +79788752152

Ответственность за достоверность фактов, цитат, имен собственных и других данных несут авторы публикаций.

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Подписано в печать 02.02.2021 г.

Розничная цена свободная

Главный редактор
И.Л. Кляритская, г. Симферополь

Зам. главного редактора
Ю.А. Мошко, г. Симферополь

Ответственный секретарь
И.А. Иськова, г. Симферополь

Ответственный редактор
Е.В. Максимова, г. Симферополь

Редакционная коллегия:
О.Н. Крючкова, г. Симферополь
В.В. Килесса, г. Симферополь
Е.А. Ицкова, г. Симферополь

Редакционный совет:
Н.В. Иванова, г. Симферополь
В.П. Чуланов, г. Москва
А.А. Шептулин, г. Москва
И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург
А.С. Трухманов, г. Москва
Н.В. Костенко, г. Астрахань
М.В. Маевская, г. Москва
Н.Н. Каладзе, г. Симферополь
Hasan Ozkan, Анкара, Турция
А.В. Кубышкин, г. Симферополь
А.В. Петров, г. Симферополь
С.И. Жадько, г. Симферополь

©Крымский терапевтический журнал

ISSN 2307-5236 DOI 10.37279/2307-5236

CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. VERNADSKY,

MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY

CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский терапевтический журнал

Founder: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky

Frequency: quarterly

Published from 2004.

The magazine is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications of the Russian Federation on 05/18/2015. Certificate number ФС 77 - 61812

The magazine is included in the List of peer-reviewed scientific publications Higher Attestation Commission of Ministry of Education and Science of the Russian Federation on 01/12/2015. The group of scientific specialties: 14.01.00 - clinical medicine

#1, 2021

Editor: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of therapy, gastroenterology, cardiology and general practice (family medicine)

Editorial office: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of therapy, gastroenterology, cardiology and general practice (family medicine), bulv. Lenina, 5/7, Simferopol, Russia, 295051

E-mail: **crimtj@mail.ru**
Internet site: **crimtj.ru**

Phone: +79788752152

Responsibility for the accuracy of facts, quotations, proper names and other data are the authors of publications.

Editorial board can not share the views of the authors of articles.

It is the advertiser's responsibility to check the accuracy of the advertisement.

At a reprint the reference to the journal required

Russian scientific-practical journal

Editor-in-Chief
IL Kliaritskaia, Simferopol

Assistant of editor-in-chief
YA Moshko, Simferopol

Executive secretary
IA Iskova, Simferopol

Executive editor
EV Maksimova, Simferopol

Editorial Board
ON Kryuchkova, Simferopol
VV Kilessa, Simferopol
EA Itskova, Simferopol

Editorial Council Members
NV Ivanova, Simferopol
VP Chulanov, Moscow
AA Sheptulin, Moscow
IG Bakulin, Sankt-Peterburg
AS Truhmanov, Moscow
NV Kostenko, Astrakhan
MV Mayevskaya, Moscow
NN Kaladze, Simferopol
Hasan Ozkan, Ankara, Turkey
AV Kubyshkin, Simferopol
AV Petrov, Simferopol
SI Zhadko, Simferopol

Содержание

Лекции и обзоры

Идиопатический гастропарез и функциональная диспепсия: как эти заболевания соотносятся друг с другом? 5
А.А. Шептулин, Ю.С. Работягова

Современные концепции применения пробиотиков в гастроэнтерологии 9
И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова, Е.О. Шелихова, Ю.С. Работягова

Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 2. 20
Т.Н. Мудрицкая, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, Е.И. Григоренко

Современные методы комплексного лечения и профилактики рубцов кожи 26
Д.В. Прохоров, А.А. Щербенёва, М.В. Нгема, М.Б. Испирьян, М.Ю. Кузнецова

В помощь практическому врачу

Стрептококковая инфекция группы А: ее значение и диагностика 32
И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, Т.А. Цапяк, В.В. Кривой

Базисная медикаментозная реабилитация больных с COVID-поражением лёгких на амбулаторном этапе 37
В.В. Килесса, Н.В. Жукова, М.Г. Шкадова, Е.А. Костюкова

Кардиохирургическое вмешательство как возможная причина поражения перикарда 41
О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова, С.С. Халилова

Этапы медицинской респираторной реабилитации при COVID-19 45
М.Г. Шкадова, В.В. Килесса, Н.В. Жукова, И.Г. Ульченко, Е.И. Григоренко

Оригинальные исследования

Актуальность трехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной коронавирусной инфекции 55
О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

Влияния ожирения на коморбидность сезонного аллергического ринита и артериальной гипертензии 61
Ю.В. Усаченко, В.А. Белоглазов

Опыт клинициста

Клинический случай аутоиммунного полигландулярного синдрома 68
О.В. Глушкова, И.Н. Репинская, И.А. Яцков, Н.А. Шадчнева, Э.Э. Халилова

Неврологические осложнения болезни Такаясу 71
Е.А. Савчук, Е.Д. Шклярук, Е.О. Савчук

Contents

Lectures and Reviews

Idiopathic gastroparesis and functional dyspepsia: how do these diseases relate to each other?... 5
A.A. Sheptulin, Yu.S. Rabotyagova

Modern concepts of the use of probiotics in gastroenterology 9
I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.V. Maksimova, E.O. Shelikhova, Yu.S. Rabotyagova

Once again about antibiotics, their safety and antibiotic resistance. Part 2. 20
T.N. Mudritskaya, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, E.I. Grigorenko

Modern methods of complex treatment and prevention of skin scars 26
A.A. Shcherbeneva, D.V. Prokhorov, M.V. Ngema, M.B. Ispiryan, M.Y. Kuznetzova

To help the practitioner

Group A streptococcal infection: its significance and diagnosis 32
I.A. Iskova, I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, V.V. Krivoy

Basic drug rehabilitation of patients with COVID lung disease at the outpatient stage 37
V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, M.G. Shkadova, E.A. Kostyukova

Cardiac surgery as a possible cause of pericardial damage 41
O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova, S.S. Halilova

Stages of medical respiratory rehabilitation for COVID-19 45
M.G. Shkadova, V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, I.G. Ulchenko, E.I. Grigorenko.

Original articles

The relevance of three-component therapy in patients with arterial hypertension after a coronavirus infection 55
O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

The influence of obesity on the comorbidity of seasonal allergic rhinitis and arterial hypertension 61
Yu.V. Usachenko, V.A. Beloglazov

Experience the Clinician

Clinical case of autoimmune polyglandular syndrome 68
O.V. Glushkova, I.N. Repinskaya, I.A. Yatskov, N.A. Shadchneva, E.E. Khalilova Summary

Neurological complications of Takayasu's disease 71
E.A. Savchuk, E.D. Shklyaruk, E.O. Savchuk

Лекции и обзоры

Идиопатический гастропарез и функциональная диспепсия: как эти заболевания соотносятся друг с другом?

А.А. Шептулин, Ю.С. Работягова

Idiopathic gastroparesis and functional dyspepsia: how do these diseases relate to each other?

A.A. Sheptulin, Yu.S. Rabotyagova

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)», г. Москва; ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.В.Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: идиопатический гастропарез, функциональная диспепсия, сочетание

Резюме

Идиопатический гастропарез и функциональная диспепсия: как эти заболевания соотносятся друг с другом?

А.А. Шептулин, Ю.С. Работягова

Гастропарез представляет собой комплекс симптомов, обусловленных задержкой эвакуации содержимого из желудка при отсутствии механического препятствия. Если причину развития гастропареза установить не удается, используется термин идиопатический гастропарез (ИГ). Под функциональной диспепсией (ФД) понимают комплекс диспепсических жалоб, не связанных с наличием какого-либо органического заболевания. Выделяют 2 клинических варианта ФД: синдром боли в эпигастрии и постпрандиальный дистресс-синдром. В клинической практике часто наблюдается «перекрест» клинических симптомов ИГ и ФД (особенно в случае постпрандиального дистресс-синдрома), который может быть связан с общностью патофизиологических механизмов обоих заболеваний (замедление опорожнения желудка, нарушение его аккомодации, ослабление моторики антрального отдела, висцеральная гиперчувствительность и др.). Нередко ИГ протекает с клиническими симптомами, свойственными ФД (чувство тяжести в эпигастрии после еды, раннее насыщение), что затрудняет его своевременное выявление в тех случаях, когда диагноз ФД основывается лишь на клинических критериях. Дифференциальный диагноз между данными заболеваниями предполагает оценку времени опорожнения желудка и обусловливает целесообразность включения данного исследования в план обследования больных с ФД (особенно при наличии признаков постпрандиального дистресс-синдрома).

Проблема взаимоотношений между ИГ и ФД требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: идиопатический гастропарез, функциональная диспепсия, сочетание

Шептулин Аркадий Александрович, *профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им.Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: arkalshep@gmail.com, 119991, Москва, Погодинская ул.,1, строение 1*

Работягова Юлия Сергеевна *– ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: yliyarabotyagova@gmail.com, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7.*

Abstract

Idiopathic gastroparesis and functional dyspepsia: how do these diseases relate to each other?

A.A. Sheptulin, Yu.S. Rabotyagova

Gastroparesis is a complex of symptoms caused by a delay in the evacuation of contents from the stomach in the absence of a mechanical obstacle. If the cause of gastroparesis cannot be established, the term idiopathic gastroparesis (IG) is used. Functional dyspepsia (FD) is understood as a complex of dyspeptic complaints that are not associated with the presence of any organic diseases. There are 2 clinical forms of FD: epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome. In clinical practice it is often observed the overlap of clinical symptoms of idiopathic gastroparesis and functional dyspepsia (especially in cases of postprandial distress syndrome), which may be related to the common pathophysiological mechanisms of both diseases (delayed gastric emptying, impairment of accommodation, antral hypomotility, visceral hypersensitivity etc.). Often IG proceeds with the clinical symptoms typical for FD (postprandial fullness in epigastrium, early satiation), which makes it difficult to detect it in a timely manner in cases where the diagnosis of FD is based only on clinical criteria. The differential diagnosis between these diseases provides the assessment of the time of gastric emptying and determines the feasibility of including this study in the plan of examination of patients with FD (especially with the signs of postprandial distress-syndrome). The problem of the relationship between the IG and the FD requires further research.

Key words: idiopathic gastroparesis, functional dyspepsia, overlap

В настоящее время под гастропарезом понимают комплекс симптомов, связанных с замедлением эвакуации из желудка при отсутствии механического препятствия для его опорожнения. Гастропарез может развиться при сахарном диабете (диабетический гастропарез), после хирургических вмешательств (фундопликация, ваготомия, бариатрические операции), при таких заболеваниях, как амилоидоз, системная склеродермия, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, а также при приеме некоторых лекарственных препаратов (опиоиды). В тех случаях, когда причина гастропареза остается невыясненной, пользуются термином идиопатический гастропарез (ИГ) [1, 2, 3, 4]. Последняя форма является наиболее частой и встречается у 36% больных с гастропарезом [5].

Диагноз ИГ требует обязательного подтверждения результатами исследования эвакуаторной функции желудка, «золотым стандартом» которого в настоящее время считается сцинтиграфия с применением специального завтрака (2 яйца, 2 куска хлеба с джемом, 120 мл воды), меченного радиоактивными изотопами (^{99}mTc или ^{111}In). В норме через 4 часа в желудке должно остаться 1,2% от первоначального объема пищи [6]. О гастропарезе I степени принято говорить тогда, когда через 4 часа после еды в желудке сохраняется 11-20% от первоначального объема пищи. При гастропарезе II степени эти показатели составляют 21-35%, при гастропарезе III степени – 36-50%, при гастропарезе IV степени – более 50% [7]. Для оценки эвакуаторной функции желудка применяется также дыхательный тест (чаще всего с октаноевой кислотой, меченной изотопом ^{13}C).

В свою очередь, функциональная диспепсия (ФД) представляет собой комплекс диспепсических жалоб, причиняющих больным беспокойство (bothersome), при отсутствии органических заболеваний, способных объяснить возникновение этих жалоб. В зависимости от ведущих жалоб выделяют 2 варианта ФД: синдром боли в эпигастрии, характеризующийся наличием болей и чувства жжения в подложечной области, и постпрандиальный дистресс-синдром, протекающий с такими жалобами, как ощущение переполнения в подложечной области после еды и чувство раннего насыщения [8].

Была отмечена высокая частота «перекреста» (overlap) симптомов ИГ (в частности, тошноты, рвоты) с симптомами ФД, прежде всего, постпрандиального дистресс-синдрома [9, 10]. Это привело к постановке вопроса о том, как соотносятся между собой эти два заболевания: является ли гастропарез самостоятельным заболеванием или же отдельным вариантом синдрома диспепсии, либо, напротив, следует говорить о гастропарезе и связанных с ним нарушениях («gastroparesis and related disorders»)? [1, 11].

Прежде чем отвечать на этот вопрос, необходимо посмотреть, что общего (помимо сходства клинических симптомов) имеют между собой данные заболевания.

В первую очередь, речь может идти об общности патофизиологических механизмов [12]. Как известно, одним из ведущих патогенетических звеньев ФД служат нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. К ним относятся расстройства аккомодации желудка (расслабления его проксимального отдела после приема пищи), нарушения миоэлектрической активности желудка (в виде тахи- или брадигастрии), ослабление моторики антрального отдела желудка, замедление (значительно реже – ускорение) опорожнения желудка, нарушение антродуоденальной координации. Существенную роль в возникновении жалоб у пациентов с ФД играет висцеральная гиперчувствительность (повышенная чувствительность рецепторно-

го аппарата стенки желудка и двенадцатиперстной кишки к растяжению). Обсуждается также возможное значение и других факторов: депрессии и повышенного уровня тревоги, перенесенных желудочно-кишечных инфекций, иммунных нарушений, воспаления слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки низкой степени активности, её инфильтрации эозинофилами. В лечении ФД важное место занимают прокинетики. При их недостаточной эффективности прибегают к назначению психотропных препаратов (в частности, антидепрессантов) и психотерапевтических методов лечения [8, 13-20].

Замедление эвакуации твердой пищи является главной причиной возникновения основных клинических проявлений ИГ (раннего насыщения, чувства переполнения в подложечной области после еды, тошноты, рвоты, отрыжки) [1]. Вместе с тем у больных ИГ были выявлены и другие нарушения моторики, характерные для ФД (расстройства аккомодации фундального отдела, ослабление моторики антрального отдела, нарушения миоэлектрической активности желудка и антродуоденальной координации), а также висцеральная гиперчувствительность, повышенный уровень депрессии и тревоги, иммунные нарушения. Обсуждается, кроме того, возможное значение воспаления слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки низкой степени активности и уменьшения содержания интерстициальных клеток Кахаля в стенке желудка, выполняющих функцию водителей ритма. В лечении больных с ИГ также широко применяются прокинетики, а в ряде случаев – и антидепрессанты (в частности, миртазапин) [1, 21-25].

Сходство клинических симптомов ИГ и ФД может существенно затруднить проведение дифференциального диагноза между данными заболеваниями. При наличии у больных ФД замедления эвакуации из желудка оно может оказаться практически невозможным [1]. Как считает A.E. Bharucha [26], диагноз ИГ целесообразно ставить лишь при выраженных клинических симптомах и существенном замедлении эвакуации из желудка, тогда как при незначительном нарушении опорожнения желудка лучше использовать термин ФД.

Сложности дифференциального диагноза между ИГ и ФД могут еще усугубляться и тем, что боли в эпигастрии, столь характерные для ФД, иногда выступают на первый план и у части больных с ИГ [27], хотя, по мнению M. Camilleri и соавт. [28], боли в подложечной области редко оказываются ведущим клиническим симптомом ИГ.

Следует отметить, что вопросы сочетания ФД и ИГ рассматриваются преимущественно в работах, посвященных гастропарезу, тогда как в публикациях, касающихся ФД, они зачастую не поднимаются. Характерно, что в последних «Римских критериях» ФД IV пересмотра [8], содержащих современный алгоритм диагностики, дифференциального диагноза и лечения ФД, термин «гастропарез» не упоминается ни разу. Как нам представляется, странным это может показаться только на первый взгляд.

Ключевым симптомом гастропареза (помимо таких клинических признаков, как ощущение тяжести и переполнения в подложечной области и чувство раннего насыщения, свойственных также ФД), является рвота. Некоторыми авторами этот симптом включается и в перечень клинических проявлений ФД. Между тем в «Римских критериях» ФД IV пересмотра при характеристике симптомов ФД указывается, что «наличие рвоты требует поиска других заболеваний» (vomiting warrants consideration of another disorder) [8]. Таким образом, согласно приведенным критериям, при наличии у больного с диспепсическими симптомами рвоты вопрос о возможности ФД снимается сразу.

Есть и еще один момент, который в значительной мере затрудняет решение вопроса о соотношении ИГ и ФД. Как уже говорилось выше, постановка диагноза ИГ предполагает обязательное исследование времени опорожнения желудка. Что касается диагноза ФД, то в соответствии с «Римскими критериями» IV пересмотра при отсутствии «симптомов тревоги» он может основываться на формальном соответствии имеющихся у больного симптомов упомянутым критериям без какого-либо последующего инструментального обследования [8].

Показательными в этом плане являются результаты, полученные H.P. Parkman и соавт. [21]. Авторы наблюдали 243 больных с подтвержденным диагнозом ИГ и обнаружили, что 91,0% пациентов соответствовали при этом критериям постпрандиального дистресс-синдрома. Нетрудно заметить, что если бы этим больным не было бы проведено исследование эвакуаторной функции желудка и не было бы выявлено увеличения времени эвакуации, требуемого для постановки диагноза ИГ, то многие из этих пациентов врачами общей практики был бы поставлен диагноз ФД. Поэтому не вызывает сомнений, что часть больных с ФД, которым без проведения исследования времени опорожнения желудка ставится диагноз постпрандиального дистресс-синдрома, на самом деле страдают ИГ.

Таким образом, ключевым звеном дифференциального диагноза между ИГ и ФД служит определение времени опорожнения желудка. При его увеличении свыше соответствующего значения (сохранение в желудке через 4 часа более 10% от принятого объема пищи по данным сцинтиграфии) больных следует рассматривать как пациентов, страдающих ИГ. При меньшей степени замедления эвакуации из желудка правомерна постановка диагноза ФД. Необходимость проведения дифференциального диагноза между ИГ и ФД делает целесообразным включение в план обследования больных ФД (особенно с постпрандиальным дистресс-синдромом) исследование эвакуаторной функции желудка.

Говоря о возможном соотношении ФД и ИГ, следует учитывать и еще одно немаловажное обстоятельство. Как известно, в настоящее время сформулирована четкая концепция ФД как заболевания,

являющегося результатом нарушения взаимодействия оси «головной мозг-желудочно-кишечный тракт» (brain-gut interaction). Идентифицированы анамнестические и психосоциальные факторы (наследственная предрасположенность, перенесенная пищевая токсикоинфекция, стрессовые ситуации, отсутствие социальной поддержки и др.), вызывающие патофизиологические нарушения (расстройства гастродуоденальной моторики и висцеральной чувствительности) и последующее возникновение клинических симптомов ФД (13).

Что касается ИГ, то, как подчеркивают M. Camilleri и соавт., несмотря на успехи в понимании патофизиологических механизмов гастропареза, сохраняются пробелы в представлениях об этом заболевании, наблюдается противоречивость результатов исследований и лучший эффект при лечении таких больных приносит индивидуализированная терапия, ориентированная в большей степени на тщательную верификацию функциональных нарушений, нежели чем на морфологические изменения [1].

Рискнем предположить, что группа больных с ИГ является неоднородной. Наш опыт показывает, что в клинической практике встречаются больные с симптомами ИГ (чаще молодые женщины), имеющие повышенный уровень тревоги и депрессии, с подтвержденным замедлением эвакуации из желудка, но хорошо отвечающие на терапию прокинетиками и психотропными препаратами. Возможно, для таких пациентов целесообразно выделить отдельную рубрику в рамках функциональных расстройств желудка и двенадцатиперстной кишки. Безусловно, самостоятельную группу должны составлять больные с резистентными формами ИГ, требующие проведения электростимуляции желудка, пероральной эндоскопической миотомии или пилоропластики.

Таким образом, как показывает анализ имеющихся публикаций, проблема соотношения между ИГ и ФД еще далека от своего решения. Включение в план обследования больных с ФД (в первую очередь, с постпрандиальным-дистресс синдромом) оценку эвакуаторной функции желудка позволит лучше понять взаимоотношения между данными заболеваниями.

Литература

1. *Camilleri M., Chedid V., Ford C.A., Haruma K., Horowitz M., Jones K.L., et al. Gastroparesis. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4(1): 41. DOI: 10.1038/s41572-018-0038-z*

2. *Pasricha P.J., Parkman H.P. Gastroparesis: definitions and diagnosis. Gastroenterol Clin North Am. 2015; 44 (1): 1-7. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.001.*

3. *Parkman H.P. Idiopathic gastroparesis Gastroenterol Clin North Am. 2015; 44 (1): 59-68. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.015.*

4. *Camilleri M. Functional dyspepsia and gastroparesis. Dig Dis. 2016; 34 (5): 491-499. DOI: 10.1159/000445226.*

5. *Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Kiernan B, McCallum RW. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. Dig Dis Sci. 1998; 43 (11): 2398-2404. DOI: 10.1023/a:1026665728213.*

6. *Quigley E.M.M. Gastric motor and sensory function and motor disorders of the stomach. In: «Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease». M.Feldman et al. (Eds), 7th ed. – Philadelphia – London – Toronto – Montreal – Sydney – Tokyo, 2002. – Vol.1. – P.691-713.*

7. *Abell T.L., Camilleri M., Donohoe K., Hasler W.L., Lin H.C., Maurer A.H., et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. Am J Gastroenterol. 2008; 103 (3): 753-763. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01636.x.*

8. *Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology. 2016; 150 (6): 1380-1392. DOI: 10.1052/j.gastro.2016.02.011. 9. Kim B.J, Kuo B. Gastroparesis and functional dyspepsia: A blurring distinction of pathophysiology and treatment. Neurogastroenterol Motil. 2019; 25 (1): 27-35. DOI: 10.5056/jnm18162.*

9. *Tack J., Carbone F. Functional dyspepsia and gastroparesis. Curr Opin Gastroenterol. 2017; 33 (6): 446-454. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000393.*

10. *Stanghellini V., Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? Gut. 2014; 63 (12): 972-978. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306084. 12. Cangemi D.J., Lacy B.E. Gastroparesis and functional dyspepsia: different diseases or different ends of the spectrum? Curr Opin Gastroenterol. 2020; 36 (6): 509-517. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000677.*

11. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А. Функциональная диспепсия. М. МЕДпресс-информ, 2017, 144 с. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis V.A. Functional dyspepsia. MEDpress-inform, 2017, 144 p.].*

12. *Keohane L., Quigley E.M.M. Functional dyspepsia: the role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis. World J Gastroenterol. 2006; 12(17): 2672-2676. DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2672.*

13. *J ung H-K. Talley N. J. Role of the duodenum in the pathogenesis of functional dyspepsia: A paradigm shift. J Neurogastroenterol Motil. 2018; 24 (3): 345-354. DOI: 10.5056/jnm18060.*

14. *Addula M., Wilson V.E.D., Reddymasu S. Agrawal D.K. Immunopathological and molecular basis of functional dyspepsia and current therapeutic approaches. Expert Rev Clin Immunol. 2018; 14(10): 831-840. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1524756. 17. Miwa H., Oshima T., Tomita T., Fukui H., Takashi K., Yamasaki T., et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. J Gastroenterol. 2019; 54 (4): 305-311. DOI: 10.1007/s00535-019-01550-4.*

15. *Masuy I., Van Oudenhove L., Tack J. Review article: treatment options for functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2019; 49 (9): 1134-1172. DOI: 10.1111/apt.15191.*

16. *Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E. Talley N.J. Functional dyspepsia. Lancet. 2020; 396 (10263): 1689-1702. Doi: 10.1016/s0140-6736(20)30469-4.*

17. *Talley N.J., Locke G.R., Saito Y.A. Almazar A.E., Bouras E.P., Howden C.W., et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: A multicenter, randomized controlled study. Gastroenterology. 2015; 149 (2): 340-349. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.020.*

18. *Parkman H.P., Yates K., Hasler W.H., Nguyen L., Pasricha J.P., Snape W.J., et al. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying, and gastroparesis severity. Gastroenterology. 2011; 140 (1): 101-115. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.015.*

19. *Grover M., Farrugia G., Lurken M.S., Bernard C.E., Faussone-Pellegrini M.S., Smyrk T.C., et al. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. Gastroenterology. 2011; 140 (5): 1575-1585.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.046.*

20. *Barkin J.A., Czul F. Barkin J.S., Klimas N.G., Rey I.R., Moshiree B. Gastric enterovirus infection: A possible causative etiology of gastroparesis. Dig Dis Sci. 2016; 61(8): 2344-2350. DOI: 10.1007/s10620-016-4227-x. 24. Bekkelund M., Sangnes D.A., Hatlebakk J.G., Aabakken L. Pathophysiology of idiopathic gastroparesis and implications for therapy. Scand J Gastroenterol. 2019; 54 (1): 8-17.DOI: 10.1080/00365521.2018.1558280.*

21. *Woodhouse S., Hebbard G., Knowles S.R. Psychological controversies in gastroparesis: A systematic review. World J Gastroenterol. 2017; 23(7): 1298-1309. DOI: 10.3748/wjg.v23.i7.1298.*

22. *Bharucha A.E. Epidemiology and natural history of gastroparesis Gastroenterol Clin North Am. 2015; 44 (1): 9-19. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.002.*

23. *Hasler W.L., Wilson L.A., Parkman H.P., Koch K.L., Abell T.L., Nguyen L., et al. Factors related to abdominal pain in gastroparesis: contrast to patients with predominant nausea and vomiting. Neurogastroenterol Motil. 2013; 25 (5): 427-38. DOI: 10.1111/nmo.12091.*

24. *Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L.. Clinical Guideline: Management of gastroparesis. Am J Gastroenterol. 2013; 108 (1): 8-37. DOI: 10.1038/ajg.2012.373.*

Лекции и обзоры

Современные концепции применения пробиотиков в гастроэнтерологии

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова, Е.О. Шелихова, Ю.С. Работягова

Modern concepts of the use of probiotics in gastroenterology

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.V. Maksimova, E.O. Shelikhova, Yu.S. Rabotyagova

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

Ключевые слова: пробиотики, C. difficile, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздражённого кишечника, острый инфекционный гастроэнтерит, некротизирующий энтероколит

Резюме

Современные концепции применения пробиотиков в гастроэнтерологии

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова, Е.О. Шелихова, Ю.С. Работягова

В данной статье рассматриваются современные концепции применения пробиотиков в гастроэнтерологии. Они могут быть использованы как средства профилактики и лечения различных гастроэнтерологических заболеваний. Статья базируется на современных рекомендациях AGA. Рассмотрены показания к лечению колита вызванного C. difficile. В настоящее время пациентов с инфекцией, вызванной C. difficile, рекомендуется использовать пробиотики только в контексте клинических испытаний. Аналогичная ситуация сложилась в отношении пациентов, страдающих болезнью Крона и язвенным колитом. В текущий период AGA рекомендует использовать пробиотики только в контексте клинических испытаний для взрослых и детей с болезнью Крона и язвенным колитом. У больных паучитом AGA рекомендует в качестве лечения назначать комбинацию из 8 штаммов пробиотиков у больных паучитом. При синдроме раздражённого кишечника в настоящее время применение пробиотиков у детей и взрослых оказалось недостаточно эффективным и не может быть рекомендовано. AGA также не рекомендует назначать пробиотики при остром инфекционном гастроэнтерите у детей. Сложно оценить в настоящее время эффективность пробиотиков как средства профилактики некротизирующего энтероколита у детей. AGA предлагает использовать некоторые пробиотики как или их комбинацию для профилактики некротизирующего энтероколита у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 37 недель и с низкой массой тела при рождении. Таким образом, требуются дальнейшие обширные рандомизированные

Кляритская Ирина Львовна *– доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Мошко Юрий Александрович, *кандидат медицинских наук, доцент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail:crimtj@mail.ru*

Максимова Елена Владимировна, *кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Шелихова Елена Олеговна *– кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ya.shelih@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Работягова Юлия Сергеевна *– кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины). ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. yliyarabotyagova@gmail.com, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7*

контролируемые исследования для достоверной оценки возможности использования пробиотиков в гастроэнтерологической практике.

Ключевые слова: пробиотики, C. difficile, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздражённого кишечника, острый инфекционный гастроэнтерит, некротизирующий энтероколит

Abstract

Modern concepts of the use of probiotics in gastroenterology

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.V. Maksimova, E.O. Shelikhova, Yu.S. Rabotyagova

This article discusses the current concepts of probiotic use in gastroenterology. They can be used as a remedies of preventing and treating various gastroenterological diseases. The article is based on current AGA guidelines. Indications for the treatment of colitis caused by C. difficile are considered. Currently, patients with C. difficile infection are advised to use probiotics only in the context of clinical trials. The situation is similar for patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. The AGA currently recommends the use of probiotics only in the context of clinical trials for adults and children with Crohn's disease and ulcerative colitis. For pouchitis patients, AGA recommends a combination of 8 probiotic strains as treatment for pouchitis patients. In irritable bowel syndrome, the current use of probiotics in children and adults has proven insufficiently effective and cannot be recommended. The AGA also advises against probiotics for acute infectious gastroenteritis in children. It is difficult to assess the effectiveness of probiotics as a means of preventing necrotizing enterocolitis in children. AGA proposes the use of certain probiotics, either alone or in combination, to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants less than 37 weeks gestational age and with low birth weight. Thus, further extensive randomized controlled trials are required to reliably evaluate the possibility of using probiotics in gastroenterological practice.

Key words: probiotics, C. difficile, ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, acute infectious gastroenteritis, necrotizing enterocolitis

Сокращения, используемые в этой статье:

AGA (Американская гастроэнтерологическая ассоциация), СРК (синдром раздраженного кишечника), НЭК (некротизирующий энтероколит), РКИ (рандомизированное контролируемое исследование)

Изучению влияния микроорганизмов кишечника на организм человека сто лет назад положил начало известный русский ученый и лауреат Нобелевской премии Илья Мечников. Он выдвинул теорию о том, что молочнокислые бактерии способствуют улучшению здоровья и долголетию. Он также считал, что у человека может наблюдаться «кишечная аутоинтоксикация» и возникающие вследствие ее токсины могут быть выведены или разрушены с помощью замены патогенных кишечных бактерий, например, клостридий, на полезные микроорганизмы. Мечников разработал диету с добавлением молока, ферментированного бактерией, которую он назвал «Болгарской палочкой».

В 1917 году, немецкий профессор Alfred Nissle выделил непатогенный штамм кишечной палочки из фекалий солдата I мировой войны, у которого, в отличие от других солдат, во время тяжелой эпидемии шигеллеза энтероколит не развился. Затем он применил найденный штамм для лечения других пациентов. Этот штамм кишечной палочки, который был назван Nissle 1917, является одним из редких примеров пробиотика, где входящая в его состав бактерия не синтезирует молочную кислоту.

Сотрудник Пастеровского института Анри Тиссье впервые выделил бифидобактерию из фекалий новорожденного на грудном вскармливании. Он назвал её Bacillus bifidus communis. Тиссье считал, что бифидобактерии могут в кишечника заместить патогенные протеолитические бактерии, вызывающие диарею, и рекомендовал введение бифидобактерий новорожденным, страдающим от диареи.

В 1965 г. Лилли и Стиллуэлл предложили термин «пробиотики». Они были описаны как препараты, стимулирующие рост других микроорганизмов.

С тех пор знания о бактериальных препаратах ушли далеко вперёд. Так, Всемирная гастроэнтерологическая организация даёт следующие определения понятий «пробиотик», «пребиотик» и «синбиотик» [1]:

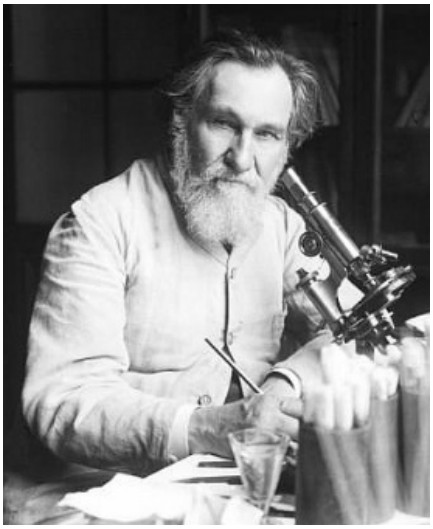

Рис. 1. Мечников И.И., великий русский учёный, лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины, основатель учения о пробиотиках

• «Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве, оказывают положительный эффект на здоровье хозяина»

• «Пребиотики – это невсасывающиеся вещества, которые оказывают положительный физиологический эффект на хозяина, селективно стимулируя необходимый рост или активность кишечной микрофлоры»

• «Синбиотики – это продукты, содержащие пробиотики и пребиотики»

Схожие определения пробиотиков сформулировали Продовольственная и Сельскохозяйственная организация Объединенных Наций и Всемирная организация здравоохранения. Они определяют пробиотики как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [2].

В течение последних 20 лет растет интерес к роли микрофлоры кишечника в поддержании здоровья желудочно-кишечного тракта, а также возможности применения пробиотиков при лечении гастроэнтерологических заболеваний [3].

Наши читатели, безуслолвно, знакомы с новыми (2020 г) Практическими рекомендации Научного

сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых [4]. Нам представляется интересным ознакомиться с другими точками зрения на применение пробиотиков в гастроэнтерологической практике, иными методиками и принципами использования препаратов, основанных на живых микроорганизмах.

В 2020 году вышли официальные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), являющиеся наиболее новым руководством по этой тематике по роли пробиотиков в лечении желудочно-кишечных расстройств [5], к данным из которых мы будем обращаться в нашей статье.

Пробиотики обещают эффективный способ изменить патологический микрофлора в пользу пациента. Популярность пробиотиков в сообществе породила многомиллиардной индустрии производства соответствующих лекарств [6].

Поскольку пробиотики не считаются лекарствами в Соединенных Штатах или Европе, их нормативный статус отличается от того, который обычно имеет лекарственное средство. Эта отрасль в значительной степени не регулируется, и сбыт продукции часто ориентирован непосредственно на потребителей без предоставления прямых и последовательных доказательств эффективности [7,8].

В Российской Федерации робиотики могут быть зарегистрированы как в качестве биологически активных добавок к пище (БАД), так и в качестве лекарственных средств (ЛС).

Это привело к широкому использованию пробиотиков несмотря на отсутствие строгих доказательств их клинической эффективности [9].

Существует множество различных классификаций пробиотиков, с некоторыми их них хотелось бы познакомить наших читателей (Табл. 1 и Табл. 2).

В таблице 3 мы видим классификацию пробиотиков, разделённых на условные поколения, по мере усложнения состава этих препаратов.

Табл. 4 представляет классификацию пробиотиков по группам и их составу с примерами лекарственных препаратов.

Во всём мире наблюдается рост применения пробиотиков. Так, в 2015 г. 3,9 миллиона взрослых американцев использовали те или иные формы пробиотиков или пребиотиков [13], что в 4 раза больше, чем в 2007 г. [14,15].

Учитывая широкое использование пробиотиков и часто предвзятые источники информации об этих препаратах, важно, чтобы у клиницистов были объективные рекомендации для своих пациентов относительно правильного использования пробиотиков и показаний к их назначению.

Несмотря на то, что было проведено значительное количество исследований, посвященных изучению пробиотиков при различных желудочно-кишечных заболеваниях, эти исследования были методологически неоднородными, включая различия в используемых штаммах микробов, дозах и способах введения, а также в методологии исследования, включая различия в отчетности о конечных точках и результатах исследований [7].

Кроме того, в большинстве исследований пробиотиков участвовало относительно небольшое количество пациентов по сравнению с исследованиями, изучающими эффекты других фармакологических препаратов. Выводы, сделанные на основе метаанализов или систематических обзоров пробиотиков, могут вводить врачей в заблуждение, если разные исследования с разными группами пациентов, разными зарегистрированными конечными точками и исходами, или разными штаммами или комбинациями пробиотиков неправильно сгруппированы [9].

Внутри вида разные штаммы могут иметь самые разную активность и биологические эффекты. Многие иммунологические, неврологические и биохимические эффекты микробиоты кишечника могут быть не только штаммоспецифичными, но и дозозависимыми [8].

Механизмы действия пробиотиков весьма сложны. Они оказывают влияние на различные звенья физиологической активности кишечника и могут различаться между собой по механизму фармакологического действия (Рис. 2.).

Кроме того, комбинации разных микробных штаммов также могут иметь сильно различающуюся активность, поскольку некоторые проявления микробной активности зависят от взаимодействий между разными штаммами.

В настоящей статье мы попытались проанализировать клиническую эффективность пробиотиков при следующей патологии: заболевания, связанные

Табл. 1.

Основные микроорганизмы-пробиотики [10]

Штаммы Lactobacillus	Штаммы Bifidobacterium	Другие микроорганизмы
L. acidophilus	B. adolescentis	B. adolescentis
L. casei	B. bifidum	B. bifidum
L. crispatus	B. breve	B. breve
L. delbrueckii, подтип bulgaricus	B. infontis	B. infantis
L. fermentum	B. lactis	B. lactis
L. gasseri	B. longum	B. longum
L. johnsonii		B. adolescentis
L. lactis		
L. paracasei		
L. plantarum		
L. reuteri		
L. rhamnosus		
L. salivarius		

с Clostridium difficile, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, инфекционный гастроэнтерит и некротизирующий энтероколит (НЭК) новорожденных, поскольку это те состояния, при которых обычно изучался клинический эффект пробиотиков. Главными критериями эффективности этих препаратов были возможности пробиотиков в индукции и поддержании ремиссии заболевания, лечении болезни, профилактике сепсиса и снижение смертности пациентов.

Роль пробиотиков при лечении инфекции C. difficile

Заболеваемость C. difficile растет, и в 2011 году она стала причиной почти полумиллиона инфекций в США [17] с частотой рецидивов до 19,9%, что привело к 29 000 смертей. Трансплантация фекальной микробиоты оказалась очень эффективной при лечении рецидивирующей инфекции C. difficile [18], но данные, подтверждающие использование пробиотиков при начальной или рецидивирующей инфекции C. difficile, недостаточно убедительны.

Специалисты AGA рассмотрели 5 плацебо-контролируемых рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), в которых пробиотики оценивались как дополнение лечение антибиотиками, тестировались 4 различных состава пробиотиков. Популяции пациентов в исследованиях различались, включая пациентов с начальной инфекцией, вызванной C. difficile, рецидивирующей инфекцией или и тем и другим. Пробиотики или плацебо вводили вместе с метронидазолом или ванкомицином в низких или высоких дозах. Из-за этих различий в дизайне исследования, а также в клинических исходах AGA сочла данные слишком разнородными, чтобы их можно было объединить в анализе. Все 5 опубликованных исследований содержали неопределенный или высокий риск систематической ошибки в отношении слепой оценки результатов и выборочной отчетности.

Пробиотические препараты включали Saccharomyces boulardii, Lactobacillus plantarum 299v, Lactobacillus rhamnosus ATCC 53103, и сочетание 4-деформированное Lactobacillus ацидофилин ATCC 700396, Lactobacillus paracasei подвид paracasei ATCC 335, Bifidobacterium animalis подвид Lactis ATCC SD5220 и B animalis подвид Lactis ATCC SD5219. Крупнейшее исследование с участием 134 пациентов показало, что S boulardii может оказывать положительное влияние на прекращение курения и рецидив диареи, но качество доказательств было низким. Небольшие испытания с L plantarum 299v или комбинации из 4 штаммов показали, что эти пробиотики также могут оказывать положительное влияние на диарею, но доказательства были очень неопределенными, в то время как введение L rhamnosus ATCC 53103 приводило к увеличению рецидивов инфекции C. difficile по сравнению с плацебо. Общая достоверность доказательств по всем критическим исходам для пробиотиков, используемых в качестве дополнительного лечения инфекции C. difficile, была низкой. Хотя имеющиеся в настоящее время данные предполагают, что некоторые пробиотики могут быть полезными при лечении C. difficile, необходимы дальнейшие исследования со

Табл. 2.

Характеристика наиболее продаваемых в России пробиотиков (данные DSM Group, 2014) [11]

Пробиотик	Состав	Количество микроорганизмов, КОЕ	Наличие пребиотика	Хранение вне холодильника	Кратность приема, раз в сутки	Возможность применения у пациентов с лактазной недостаточностью
Максилак	Lactobacillus helveticus	$4,5\times10^9$	да	да	1	да
	Lactococcus lactis					
	Bifidobacterium longum					
	Bifidobacterium breve					
	Streptococcus thermophilus					
	Lactobacillus rhamnosus					
	Lactobacillus casei					
	Lactobacillus plantarum					
	Bifidobacterium bifidum					
Линекс	Lactobacillus acidophilus	$1,2\times10^7$	нет	да	3	нет
	Bifidobacterium infantis					
	Enterococcus faecium					
Бифиформ	Bifidobacterium longum	1×10^6	нет	да	2-3	да
	Enterococcus faecium					
Аципол	Lactobacillus acidophilus	1×10^7	да	нет	3-4	да
РиоФлора Иммуно Нео	Bifidobacterium lactis W51,	5×10^8	нет	да	4	да
	Bifidobacterium lactis WE>2,					
	Lactobacillus acidophilus					
	Lactobacillus plantarum					
	Lactococcus lactis					
	Bifidobacterium longum					
	Lactobacillus paracasei					
	Lactobacillus salivarius					
	Streptococcus thermophilus					
Нормобакт	Lactobacillus acidophilus LA-5,	4×10^9	да	да	2	да
	Bifidobacterium BB-12Y					

стандартизированным дизайном исследований и большим количеством пациентов для определения этих пробиотиков, а также для определения того, какие группы пациентов могут получить пользу от этого вмешательства.

Несмотря на то, что доступно большое количество литературы, посвященной изучению роли пробиотиков в предотвращении антибиотико-ассоциированной инфекции C. difficile, проанализированные исследования очень разнородны. AGA изучило результаты 39 исследований, которые ранее были оценены Кокрановским обзором, опубликованным в 2017 году [19].

Всего в обработку экспертами AGA было включены исследования 9955 пациентов, но обследованные популяции были чрезвычайно разнообразными, включая педиатрических, взрослых и пожилых пациентов, использующих различные схемы приема антибиотиков как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, которые имеют очень разные риски развития инфекции C. difficile. Кокрановский обзор показал, что пробиотики снижают общий риск инфекции C. difficile по сравнению с плацебо, однако положительный эффект был обеспечен по-

пуляцией пациентов с высоким риском развития инфекции C. difficile, при этом не наблюдалось значительных эффектов у пациентов с низким или исходным риском.

Общая достоверность доказательств клинической эффективности была низкой. Некоторые исследования были опубликованы только в виде рефератов или ссылок на неопубликованные данные. Учитывалась предвзятость публикаций, поскольку большое количество зарегистрированных протоколов испытаний по этой теме не было связано с последующими рецензируемыми публикациями.

Анализ подгрупп отдельных пробиотических штаммов или комбинаций штаммов, которые могут иметь эффект по сравнению с плацебо, показал, что риск развития инфекции C. difficile был ниже за счет воздействия S boulardii. Низкую доказательность имели двухвидовая комбинация L acidophilus CL1285 и L casei LBC80R; комбинация из 3 штаммов L acidophilus, L delbrueckii subsp bulgaricus и B bifidum; а также комбинация из 4 штаммов L acidophilus, L delbrueckii subsp bulgaricus, B bifidum и S salivarius subsp thermophilus. Следует отметить, что положительный эффект пробиотиков наблюдался в основном у пациентов с очень высоким риском развития инфекции C. difficile (исходный риск > 15%). Таким образом, пациенты, которые придают большое значение уменьшению финансовых затрат, связанных с приёмом пробиотиков или их потенциальных побочных действий (особенно пациенты с ослабленным иммунитетом) и у которых риск развития инфекции C difficile низкий (в основном амбулаторные пациенты), могут вообще отказаться от использования каких-либо пробиотиков при инфекции C. difficile.

В связи с этим Американская гастроэнтерологическая ассоциация в настоящее время не рекомендует назначение пробиотиков при лечении инфекции C. difficile.

Табл. 3.

Виды пробиотиков и их особенности, разделённые по поколениям [12]

Поколение	Описание
1	Базой медикамента служит одна бактерия, которую дополняют другие менее многочисленные компоненты
2	В состав этой группы пребиотиков входят дрожжеподобные грибки и бациллы спорового типа, относятся к классу антагонистов
3	Многокомпонентные препараты с несколькими штампами полезных бактерий и дополнительных минеральных и витаминных добавок
4	Медикаменты относятся к классу синбиотиков, состоят из нескольких штампов бактерий и особых компонентов, которые помогают им быстрее размножаться и заселять поврежденную слизистую

Табл. 4.

Классификация пробиотиков по группам [12].

№	Группы пробиотиков	Характеристика пробиотического препарата	Примеры препаратов
1.	Монокомпонентные	Содержат один штамм бактерий 1) лактосодержащие 2) бифидосодержащие 3) колисодержащие	Ацилакт Бифидумбактерин Лактобактерии Колибактерин Мутафлор
2	Поликомпонентные (симбиотики)	Состоят из нескольких штаммов бактерий одного или разных видов, усиливающих действие друг друга	Линекс Бификол
3	Комбинированные (синбиотики)	Комбинация пробиотиков и пребиотиков (добавки, которые способствуют выживанию и усиливают действие пробиотиков)	Бифиформ Полибактерин Бифидумбактерин форте
4	Рекомбинантные (генно-инженерные)	Созданы на основе генно-инженерных штаммов микроорганизмов	Субалин
5	Самоэлиминирующиеся антагонисты (спорообразующие)	Содержат не свойственные биотопу человека самоэлиминирующиеся микроорганизмы рода Bacillus (S. subtilis, B. licheniformis)	Бактисубтил Биоспорин
6	Сорбированные	Иммобилизованные на сорбенте живые бактерии	Пробифор Бифидумбактерин форте Флорин форте
7	Метаболические	Продукты жизнедеятельности пробиотических штаммов	Хилак форте
8	Мультипробиотики	Состоят из 7 и более симбиотических штаммов бактерий	Симбитер-2 Пробиз Фемина

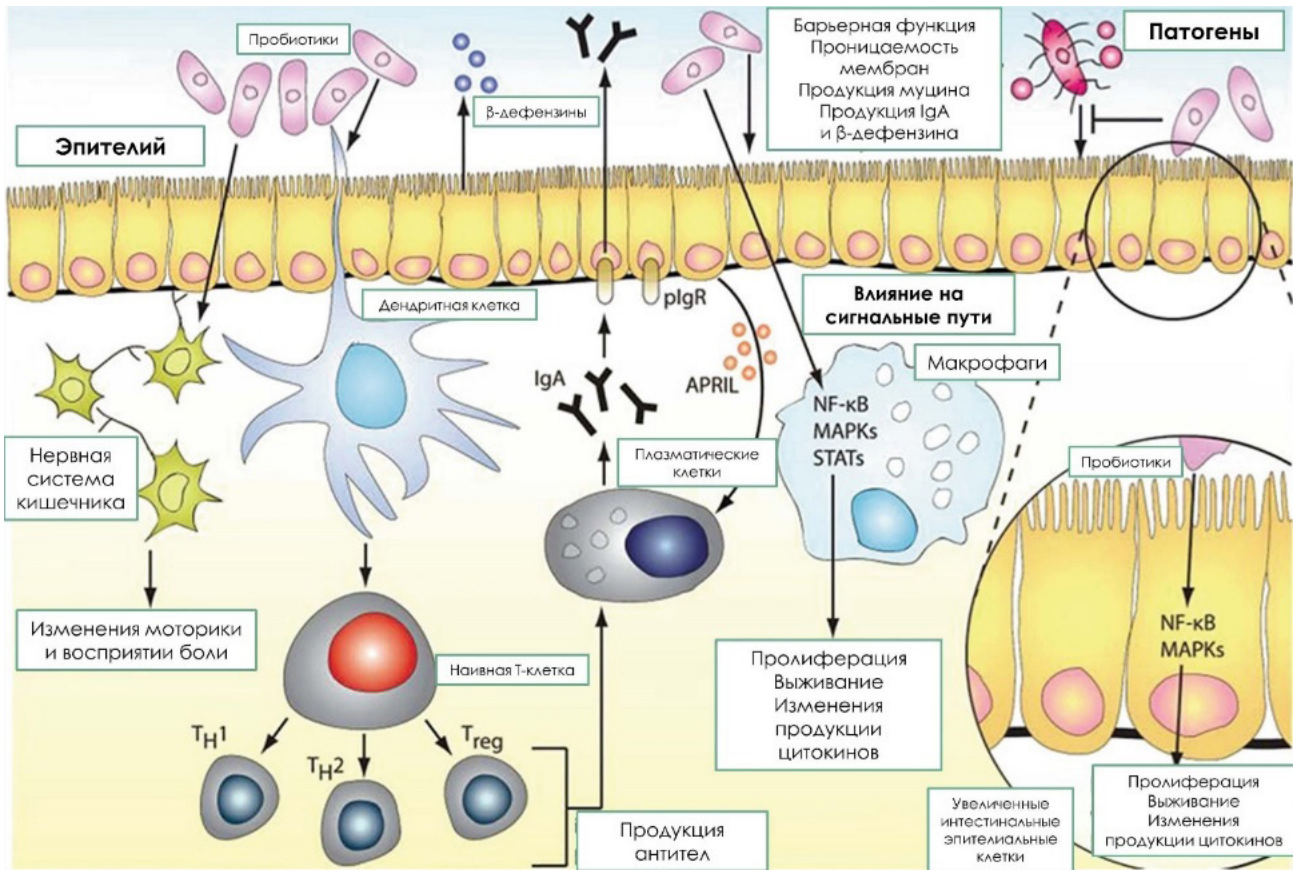

Рис. 2. Механизм действия пробиотиков [16].

Возможности применения пробиотиков при болезни Крона

Изменения микрофлоры кишечника у пациентов с болезнью Крона изучаются все чаще, растет интерес к методам лечения на основе живых микроорганизмов, таким как пробиотики и трансплантация фекальной микробиоты. Однако качество состоявшихся исследований пробиотиков как средств для индукции или поддержания ремиссии при болезни Крона ограничено небольшими размерами выборки, неоднородностью популяций пациентов, неоднородностью дизайна исследований и различиями в тестируемых пробиотических составах.

AGA проанализировала наличие и качество исследований как индукции, так и поддержания ремиссии при болезни Крона у взрослых и детей. Только одно исследование из 11 изучало вопросы индукции ремиссии у взрослых или детей. Это исследование не обнаружило доказательств преимущества L rhamnosus по сравнению с плацебо для индукции ремиссии.

Изучено также одиннадцать исследований пробиотиков для поддержания ремиссии у взрослых и детей с болезнью Крона. Выявленные исследования были неоднородными по критериям включения, исследуемому пробиотику и дизайну исследования. Изученные составы пробиотиков включали Escherichia coli Nissle 1917; S boulardii; L rhamnosus; Lactobacillus johnsonii; и пробиотическая комбинация из 8 штаммов L paracasei subsp paracasei, L plantarum, L acidophilus, L delbrueckii subsp bulgaricus, Bifidobacterium longum subsp longum, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum subsp infantis и S salivarius subsp thermophilus. Кроме того, исследования различались по поводу того, была ли ремиссия вызвана медикаментозным или хирургическим лечением, и только в одно исследование были включены дети. Наконец, в некоторых исследованиях использовался месалазин в качестве средства сравнения или допускалась комбинированная терапия пробиотиками и месалазином. В этих исследованиях не было найдено неопровержимых доказательств пользы какого-либо из изученных пробиотиков для поддержания ремиссии.

Специалисты AGA считают, что необходимы дальнейшие исследования для определения конкретных популяций пациентов с болезнью Крона, которым могут помочь пробиотики, а также наиболее эффективные штаммы пробиотиков для этой цели.

В текущий период AGA рекомендует использовать пробиотики только в контексте клинических испытаний для взрослых и детей с болезнью Крона.

Пробиотики у взрослых и детей с язвенным колитом

Как и в случае с болезнью Крона, растет интерес к методам лечения язвенного колита путём применения бактериальных препаратов. Однако и в этом случае доказательность ограничена из-за неоднородности дизайна исследования, популяций паци-

ентов и конкретных исследованных пробиотиков.

В AGA были изучены результаты 11 исследований по использованию пробиотиков для индукции ремиссии у взрослых и детей с язвенным колитом. Оцениваемые составы пробиотиков включали комбинацию из 3 штаммов B breve Yakult, B bifidum Yakult и L acidophilus; B longum Reuter ATCC BAA-999; E coli Nissle 1917; Lactobacillus reuteri ATCC 55730; и комбинация из 8 штаммов L paracasei subsp paracasei, L plantarum, L acidophilus, L delbrueckii subsp bulgaricus, B longum subsp longum, B breve, B longum subsp infantis и S salivarius subsp thermophilus. В некоторых исследованиях был включен месалазин.

Экспертами AGA было проанализировано также 6 исследований пробиотиков, применявшихся для поддержания ремиссии при язвенном колите. Два исследования E coli Nissle 1917 и 1 исследование L rhamnosus ATCC 53103 не показали явного преимущества пробиотика по сравнению с месалазином в поддержании ремиссии. Кроме того, по сравнению с плацебо, комбинация из 2 штаммов L acidophilus LA-5 и B animalis subsp lactis Bb12; комбинация из двух штаммов B breve Yakult и L acidophilus и комбинация из трех штаммов Enterococcus faecalis T-111, Clostridium butyricum и Bacillus mesentericus не дали каких-либо доказательств пользы для их назначения с целью поддержания ремиссии при язвенном колите.

Общее качество доказательств использования пробиотиков для индукции или поддержания ремиссии при язвенном колите было оценено как низкое. Наиболее широко тестируемая композиция представляла собой комбинацию из 8 штаммов L paracasei subsp paracasei, L plantarum, L acidophilus, L delbrueckii subsp bulgaricus, B longum subsp longum, B breve, B longum subsp infantis и S salivarius subsp thermophilus для индукции ремиссии при язвенном колите, но результаты исследований не предоставили доказательств их клинического эффекта.

Таким образом, AGA рекомендует использовать пробиотики у взрослых и детей с язвенным колитом только в контексте клинических испытаний.

Пробиотики в лечении и профилактике воспаления подвздошного мешка-анастомоза (паучита)

Паучит (воспаление подвздошного мешка-анастомоза) является частым послеоперационным осложнением после тотальной проктоколэктомии и формирования подвздошно-анального мешка при язвенном колите и некоторых других видов патологии толстой кишки. Предполагается, что микробиота кишечника играет роль в патогенезе этого состояния. Было высказано предположение о возможности использовании бактериальных препаратов в комплексной терапии этого состояния.

Было проведено 7 исследований пробиотиков для лечения или профилактики паучита (воспаления подвздошно-анального мешка) у взрослых пациентов с подвздошным мешком-анастомозом для лечения язвенного колита. Пробиотический состав из 8 штаммов для поддержания ремиссии при хро-

Табл. 5.

Краткое изложение рекомендаций AGA по применению пробиотиков [5].

Рекомендации	Сила рекомендации	Качество доказательств
1. У пациентов с инфекцией, вызванной C. difficile, рекомендуется использовать пробиотики только в контексте клинических испытаний.	Нет рекомендаций	Пробел в знаниях
2. Для предотвращения инфекции C. difficile взрослым и детям, получающим лечение антибиотиками, рекомендуется принимать S boulardii или комбинацию из 2 штаммов L acidophilus CL1285 и L casei LBC80R, или комбинацию из 3 штаммов L acidophilus, L delbrueckii subsp bulgaricus и B bifidum, или комбинацию из 4 штаммов L acidophilus, L delbrueckii subsp bulgaricus, B bifidum и S salivarius subsp thermophilus в сочетании с отсутствием или другими пробиотиками. У пациентов, с тяжелыми заболеваниями не следует использовать пробиотики в схемах лечения	Условный	Низкий
3. У взрослых и детей с болезнью Крона рекомендуется использовать пробиотики только в контексте клинических испытаний.	Нет рекомендаций	Пробел в знаниях
4. У взрослых и детей с язвенным колитом рекомендуется использовать пробиотики только в контексте клинических испытаний.	Нет рекомендаций	Пробел в знаниях
5. У взрослых и детей с паучитом рекомендуется применение комбинации из 8 штаммов L paracasei subsp paracasei, L plantarum, L acidophilus, L delbrueckii subsp bulgaricus, B longum subsp longum, B breve, B longum subsp infantis и S salivarius subsp thermophilus.	Условный	Очень низкий
6. У детей и взрослых с синдромом раздраженного кишечника рекомендуется использовать пробиотики только в контексте клинических испытаний.	Нет рекомендаций	Пробел в знаниях
7. У детей с острым инфекционным гастроэнтеритом использовать пробиотики не рекомендуется.	Условный	Умеренный
8. У недоношенных (гестационный возраст менее 37 недель) новорожденных с низкой массой тела для предотвращения НЭК рекомендуется использовать комбинацию Lactobacillus spp и Bifidobacterium spp; или B animalis subsp lactis; или L reuteri; или L rhamnosus	Условный	Умеренный / высокий

ническом паучите был протестирован в 2 исследованиях, включающих в общей сложности 76 пациентов, с потенциальным преимуществом в отношении доли пациентов, у которых сохранялась ремиссия через 12 месяцев по сравнению с плацебо. Два дополнительных исследования показали пользу той же комбинации из 8 штаммов для предотвращения начального эпизода острого паучита, но с очень низкой достоверностью доказательств. Одиночные испытания L rhamnosus ATCC 53103, B longum Reuter ATCC BAA-999 и C butyricum CBM 588 не продемонстрировали четких доказательств пользы для лечения или профилактики паучита.

Большинство доказательств эффективности было получено из исследований 8-штаммовой комбинации пробиотиков L paracasei subsp paracasei, L plantarum, L acidophilus, L delbrueckii subsp bulgaricus, B longum subsp longum, B breve, B longum subsp infantis и S salivarius subsp thermophilus. Другие пробиотические составы пока не доказали своей эффективности при паучите и требуют дальнейшего тестирования по этому показанию. Также неясно, применимы ли эти результаты к детям или к пациентам, которым был наложен анастомоз подвздошно-анальный мешок по поводу других заболеваний, таких как семейный аденоматозный полипоз.

Таким образом, на основании имеющихся данных, AGA может рекомендовать назначать комбинацию из 8 штаммов L paracasei subsp paracasei, L plantarum, L acidophilus, L delbrueckii subsp bulgaricus, B longum subsp longum, B breve, B longum subsp infantis и S salivarius subsp thermophilus у больных паучитом.

Использование пробиотиков у больных с синдромом раздраженного кишечника

Экспертами AGA было проанализировано в общей сложности 76 РКИ, в которых использовалось 44 различных штамма пробиотиков или их комбинации [20].

Для большинства исследований, в которых сообщалось о положительном эффекте пробиотиков, данные были получены из одного РКИ. Только 2 препарата, S boulardii и комбинация из 8 штаммов бактерий изучались в более, чем одном РКИ, и в которых изучали одинаковые показатели, что позволило проводить комбинированный анализ. В трех исследованиях тестировался S boulardii у 232 взрослых с СРК, и хотя в исследованиях использовались разные критерии исходов, во всех исследованиях исследовалась боль в животе, характер и интенсивность которой не отличались у тех, кто получал пробиотик в виде S boulardii, и тех, кто получал плацебо.

В двух РКИ тестировали комбинацию из 8 штаммов бактерий (L paracasei subsp paracasei, L plantarum, L acidophilus, L delbrueckii subsp bulgaricus, B longum subsp longum, B breve, B longum subsp infantis и S salivarius subsp thermophilus) у 73 взрослых с СРК и болями в животе. Хотя в них было продемонстрировано снижение интенсивности боли в животе с использованием визуальной аналоговой шкалы, общий размер выборки был небольшим. Кроме того, в эти исследования были включены пациенты с различными типами СРК.

В остальных исследованиях большинство отдельных РКИ с использованием различных пробиотических и пробиотических комбинаций различной продолжительности сообщили о некоторой пользе пробиотиков, но все размеры выборки были относительно небольшими и имели значительные различия по предметам исследования и дизайну. Общее качество доказательств было оценено экспертами как очень низкое. Также у AGA существует серьезная озабоченность по поводу предвзятости публикаций, поскольку группа технической проверки AGA обнаружила множество зарегистрированных протоколов, которые не дали результатов рецензируемых публикаций или результатов, которые были бы общедоступными.

Таким образом, AGA в настоящее время не рекомендует применение пробиотиков у детей и взрослых с синдромом раздраженного кишечника.

Пробиотики у детей с острым инфекционным гастроэнтеритом

Большинство исследований, показывающих преимущества пробиотиков у детей с острым инфекционным гастроэнтеритом, были опубликованы в Индии, Италии, Польше, Турции и Пакистане и вызвали у AGA опасения относительно риска их предвзятости [20].

Из эттих 89 исследований в 58 критерием эффективности назначения пробиотиков являлась продолжительность диареи в исходе лечения. При объединении результатов этих 58 исследований, в которых использовались различные штаммы пробиотиков, подсчитано, что средняя продолжительность диареи под влиянием этих препаратов сократилась на 21,91 часа, но уровень доказательности этих исследований был низким. Наиболее часто изучаемым пробиотиком был S boulardii, который изучался в 21 РКИ. Лишь 9 исследований сообщили о средней продолжительности диареи, которая сократилась на 28,9 часа, но уровень доказательности был очень низким. Вторым наиболее часто используемым штаммом был L rhamnosus ATCC 53103, который оценивался в 19 РКИ. Из этих 19 РКИ 14 исследований сообщили о сокращении средней продолжительности диареи в исходе лечения на 23,13 часа.

Данные исследований, проведенных в США и Канаде, отличаются от приведенных выше данных по другим регионам мира.

В исследованиях в США и Канаде приняли участие 943 и 827 детей из 10 и 6 отделений неотложной помощи, соответственно. В исследовании в США использовался L rhamnosus ATCC 53103, а в исследовании в Канаде использовалась комбина-

ция L rhamnosus R0011 и Lactobacillus helveticus R0052 в течение 5 дней. Ни один из них не продемонстрировал каких-либо преимуществ в отношении профилактики возникновения гастроэнтерита средней и тяжелой степени в группах пробиотиков в сравнении с группами плацебо. Два дополнительных исследования в Соединенных Штатах и Канаде с использованием тех же штаммов бактерий также подтвердили отсутствие клинической эффективности пробиотиков. Учитывая вероятные различия в генетике хозяина, диете, санитарии и эндемичных энтеропатогенных микроорганизмах между Северной Америкой и другими регионами мира, а также различные причины острого инфекционного гастроэнтерита у детей, AGA считает, что исследования, проведенные в других регионах, нельзя переносить на население США и Канады. Поэтому AGA не рекомендует назначать пробиотики при остром инфекционном гастроэнтерите у детей [5].

Пробиотики как профилактика некротизирующего энтероколита новорожденных

Преждевременные роды – явление, от которых ежегодно страдают 10% новорожденных в США и 15 миллионов беременностей во всем мире [5]. Недоношенные младенцы имеют повышенный риск смерти и множественных заболеваний, включая некротизирующий энтероколит (НЭК). НЭК является наиболее серьезным желудочно-кишечным заболеванием у недоношенных новорожденных, которое характеризуется некрозом слизистой оболочки или даже более глубоким кишечным некрозом кишечника с такими долгосрочными последствиями, как синдром короткой кишки и нарушение развития. Микробиота у младенцев с НЭК отличается от здоровых младенцев, что может быть основанием для лечения, ориентированного на кишечную микрофлору.

Недавний систематический обзор и сетевой метаанализ, оценивали роль пробиотиков в предотвращении смертности и заболеваемости недоношенных детей [21].

В общей сложности в них было включено 63 исследования, где сравнивались одно- и многоштаммовые пробиотики с плацебо у пациентов с тяжелым течением НЭК. Были проанализированы множественные исходы, такие как общая смертность, тяжелая НЭК (стадия II или выше), подтвержденный культурой сепсис и продолжительность госпитализации.

Обнаружено, что комбинация Lactobacillus spp и Bifidobacterium spp снижает общую смертность по сравнению с плацебо. При тяжёлой НЭК были эффективны комбинации Lactobacillus spp и Bifidobacterium spp., B bifidum и B longum, и все они поддерживаются доказательствами среднего или высокого качества.

Качество доказательств в поддержку положительных эффектов комбинаций Lactobacillus spp, Bifidobacterium spp и Enterococcus spp было признано специалистами AGA низким или очень низким.

Комбинации Lactobacillus spp, Bifidobacterium spp и S boulardii сокращали количество дней до достижения полного энтерального питания, подтвержденных доказательствами среднего или высокого качества. Подобный клинический эффект был продемонстрирован при комбинациях Lactobacillus spp и Bifidobacterium spp, или с L reuteri. Наконец, B animalis subsp lactis и L reuteri значительно сократили госпитализацию при умеренных или высокого качества доказательствах.

AGA предлагает использовать определенный пробиотический штамм или комбинацию штаммов для профилактики некротизирующего энтероколита (НЭК) у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 37 недель и с низкой массой тела при рождении.

Выводы

Таким образом, в настоящее время существуют значительные пробелы в наших знаниях о свойствах пробиотиков. Они вызваны значительной разнородностью дизайна исследований по изучению этих препаратов, а также вариабельностью изучаемых штаммов пробиотиков. Отсутствие последовательной отчетности о возможных негативных эффектах пробиотиков затрудняет оценку их истинных побочных эффектов. Необходимы новые, высококачественные рандомизированные клинические исследования, направленные на изучение этой многообещающей сферы терапии заболеваний органов пищеварения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-russian-2008.pdf*
2. *Food and Agricultural Organization of the United Nations (FAO)/World Health Organization (WHO). Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria; Cordoba, Argentina; October 1-5, 2001.*
3. *Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019; 16:605-616.*
4. *В.Т. Ивашкин, П.В. Маев, Д.П. Абдулганиева и соавт Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОПМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(2), с. 76-89*
5. *https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)34729-6/fulltext*
6. *Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, et al. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. PLoS One 2018;13: e0209205.*

7. Caselli M, Cassol F, Calo G, et al. Actual concept of "probiotics": is it more functional to science or business? World J Gastroenterol 2013;19:1527-1540.

8. de Simone C. The unregulated probiotic market. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:809-817.

9. Suez J, Zmora N, Segal E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nat Med 2019;25: 716-729.

10. https://journaldoctor.ru/catalog/gastroenterologiya/effektivnost-probiotikov-pri-infektsiyakh-zheludochno-kishechnogo-trakta/

11. База данных DSM Group. URL: http://www.dsm.ru/about

12. https://ivanovclinic.ru/probiotiki-kakie-vybrat-v-chem-raznica-mezhdu-probiotikami-i-prebiotikami.html

13. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12:303-310.

14. Parker EA, Roy T, D'Adamo CR, et al. Probiotics and gastrointestinal conditions: an overview of evidence from the Cochrane Collaboration. Nutrition 2018;45:125-134 e11.

15. Clarke TC, Black LI, Stussman BJ, et al. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002-2012.

16. https://www.nutriciacongresses.com/congresses/presentation/100/prebiotics--probiotics-and-synbiotics-in-allergy-management/

17. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. N Engl J Med 2015;372:825-834.

18. Vaughn BP, Rank KM, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation: current status in treatment of GI and liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:353-361.

19. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12:CD006095.

20. Preidis GA, Weizman AV, Kashyap PC, et al. AGA Technical Review on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology 2020;159:724-754.

21. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, et al. Probiotics reduce mortality and morbidity in preterm, low-birthweight infants: a systematic review and network metaanalysis of randomized trials. Gastroenterology 2020; 159:467-480. Natl Health Stat Report 2015 Feb 10;(79):1-16.

Лекции и обзоры

Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 2.

Т.Н. Мудрицкая, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, Е.И. Григоренко

Once again about antibiotics, their safety and antibiotic resistance. Part 2.

T.N. Mudritskaya, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, E.I. Grigorenko

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

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, биопленки, стафилококк, синегнойная палочка, клебсиелла, кардиотоксичность.

Резюме.

Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 2.

Т.Н. Мудрицкая, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, Е.И. Григоренко

В современном мире сложилась ситуация, когда условно патогенные микроорганизмы начинают занимать ведущее положение среди возбудителей внутрибольничных инфекций, а в последнее время это распространяется и на внебольничные инфекционные заболевания. При этом скорость формирования и распространения устойчивости к антимикробным препаратам у данных микроорганизмов приобретает характер мировой пандемии. Настоящий обзор литературы содержит анализ публикаций, посвященных характеристике механизмов резистентности у отдельных, так называемых «проблемных» возбудителей (*Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus spp. и др.*). В статье приведены современные представления о защитном механизме образования биопленок. Инфекции, протекающие с образованием биопленок, представляют серьезную проблему для практического здравоохранения, ибо стандартные подходы к терапии не позволяют достичь удовлетворительных клинических результатов. Знание механизмов и способов регуляции резистентности является важной теоретической базой для выбора оптимальной антибиотикотерапии. Обсуждаются также вопросы профиля безопасности применения антибактериальных препаратов в клинической практике, в частности, оценки рисков кардиотоксичности фторхинолонов и макролидов.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, биопленки, стафилоккокк, синегнойная палочка, клебсиела, кардиотоксичность.

Мудрицкая Татьяна Николаевна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo @yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь*

Жукова Наталья Валерьевна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo @yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь*

Костюкова Елена Андреевна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь*

Григоренко Елена Ивановна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: egrigorenko@ yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь*

Abstract

Once again about antibiotics, their safety and antibiotic resistance. Part 2.

T.N. Mudritskaya, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, E.I. Grigorenko

In the modern world, a situation has emerged when opportunistic pathogens are beginning to occupy a leading position among the causative agents of nosocomial infections, and recently this has also spread to community-acquired infectious diseases. At the same time, the rate of formation and spread of resistance to antimicrobial drugs in these microorganisms takes on the character of a global pandemic. This literature review contains an analysis of publications devoted to the characterization of resistance mechanisms in individual, so-called «problem» pathogens (Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus spp., etc.). The article presents modern ideas about the protective mechanism of biofilm formation. Biofilm-forming infections pose a serious problem for practical health care, since standard approaches to therapy do not allow achieving satisfactory clinical results. Knowledge of the mechanisms and methods of resistance regulation is an important theoretical basis for choosing the optimal antibiotic therapy. The issues of the safety profile of the use of antibacterial drugs in clinical practice are also discussed, in particular, the assessment of the risks of cardiotoxicity of fluoroquinolones and macrolides.

Key words: antibiotics, antibiotic resistance, biofilms, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiela, cardiotoxicity

В предыдущей публикации мы привели сведения о механизмах развития антибиотикорезистентности к наиболее часто применяемым группам антибактериальных препаратов. Особо стоит остановиться на способах защиты у отдельных микроорганизмов. Наиболее агрессивные представители в настоящее время объединены в группу под названием ESCAPE (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Enterobacter*) [24, 33]. Одной из самых совершенных и сложных систем защиты обладает *Pseudomonas aeruginosa,* которая является типичным условно-патогенным микроорганизмом, способным вызывать инфекционные процессы на фоне иммуносупрессии. В последнее время появляется все больше наблюдений, что синегнойная палочка вызывает поражение бронхолегочного аппарата, в частности, с синегнойными поражениями бронхолегочного аппарата сталкиваются врачи отделений интенсивной терапии особенно у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При этом вероятность ИВЛ-ассоциированной пневмонии возрастает с увеличением продолжительности ИВЛ [26].

В зависимости от локализации патологического процесса летальность при синегнойной инфекции колеблется от 18 до 61% [8]. Агрессивные свойства синегнойной палочки, наиболее коррелирующие с летальностью, связаны со способностью оказывать прямое повреждение тканей, уникальной генетической пластичностью и прогрессирующей резистентностью к антибактериальным препаратам (панрезистентность, мультирезистентность, резистентность расширенного спектра) [19]. Синегнойная палочка активно проникает через тканевые барьеры за счет выделения экзотоксинов. Экзотоксин А (ExoA) действует и местно, и системно за счет транспорта кровью, в которую он поступает из инфекционного очага. Экзотоксин А поражает легочную ткань, паренхиму печени, почек, приводит к некрозам, кровоизлияниям в этих органах и вызывает острое или хроническое нарушение их функции. Экзотоксины второй группы называют контактными, такой токсин, секретируемый при помощи поверхностного молекулярного комплекса, вводится по типу «молекулярного шприца» в цитоплазму клетки хозяина, на которой уже плотно адгезирована синегнойная палочка [8]. Экзотоксины ExoS и ExoT, обладающие АДФ-рибозилтрансферазной активностью, нарушают цитоскелет клетки хозяина и вызывают ее гибель. Наиболее опасен экзотоксин ExoU, обладающий фосфолипазной активностью, приводящей к нарушению целостности цитоплазматической мембраны и быстрой гибели клетки. Цитотоксическое действие ExoU способствует также снижению эпителиального барьера и бактериальной диссеминации. Интересно, что поражение легких имеет определенную связь с активностью ExoU, который индуцирует прокоагулянтные процессы в эпителиальных клетках, способствует гиперпроницаемости сосудов, активации тромбоцитов и образованию тромбов при ИВЛ-ассоциированной пневмонии и сепсисе [26].

Наличие контактных экзотоксинов создает синегнойной палочке определенные преимущества в борьбе с иммунной системой хозяина, поскольку контактные токсины не выходят во внеклеточную среду и не могут быть нейтрализованы антителами. Синегнойная палочка является строгим анаэробом, может расти и размножаться в бескислородных условиях. В ее дыхательном метаболизме ключевую роль играет железо-содержащая цитохромоксидаза, определяющая потребность синегнойной палочки в железе. *P. aeruginosa* обладает несколькими системами захвата железа из окружающей среды, сидерофорами (пиовердин, псевдобактин, пиохелин, салициловая кислота). Непосредственным источником железа являются клетки хозяина, человека [8]. Самым обсуждаемым в последнее время механизмом устойчивости синегнойной палочки является метод образования защитных биопленок

у некоторых ее штаммов [9, 37]. Такая биопленка состоит из плотного равномерного слоя сцепленных между собой бактерий. Процесс скрепления бактерий между собой и с пленочным матриксом опосредуется поверхностными адгезиями – пилями и поверхностными белками (Omp, Opr, LecA, LecB) [18]. Для формирования структуры внеклеточного матрикса синегнойная палочка использует собственные ресурсы – альгинат (сополимер частично ацетилированных 9-маннуроновой и L-глюкуроновой кислот), Psl- и Ple-полисахаридов, ЛНК, протеинов (CdrA и др.), рамнолипидов. Также для построения матрикса в процесс вовлекаются биополимеры хозяина – фибрин, секреты слизистых, тканевые дериваты [7]. Однако ситуация не настолько безнадежна, уже получены данные, что естественный катионный пептид LL-37 может приводить к угнетению экспрессии 50 генов, контролирующих биопленкообразование [23, 30]. Пока экспериментальные научные данные будут оформлены в конкретный препарат, потребуется определенное время, и единственным способом борьбы с *P.aeruginosa* остается терапия антибиотиками. При этом следует учитывать, что к некоторым препаратам (ампициллин, амоксициллин, цефазолин, цефазолин, цефтриаксон, цефотаксим, эртапенем, канамицин, тетрациклины, тигециклин) у синегнойной палочки существует природная резистентность. Учитывая широкое распространение приобретенной резистентности к *P. aeruginosa,* назначение антибиотиков при синегнойных инфекциях необходимо необходимо осуществлять с учетом спектра чувствительности каждого изолята [22]. При этом рекомендуют тестировать следующие препараты: пиперациллин, пиперациллина тазобактам, тикарциллин, тикарциллин/клавуланат, цефепим, цефтазидим, дорипенем, имипенем, меропенем, азтреонам, ципрофлоксацин, левофлоксацин, амикацин, гентамицин, тобрамицин, полимиксин Е (колистин).

Staphylococcus aureus. Стафилококки – типичные представители нормальной микрофлоры здоровых людей, колонизирующие на коже и слизистых оболочках. В то же время стафилококки являются серьезными патогенами, вызывающими различные инфекции, от незначительных поражений кожи до угрожающих жизни состояний, деструктивных пневмоний, инфекций костей и суставов, менингитов, инфекционных эндокардитов. Особую угрозу представляют инфекции, ассоциированные с широким спектром имплантируемых устройств, которые все чаще применяются в современной медицине (сосудистые катетеры, протезы клапанов, шунты и др.). Устойчивость стафилококков кодируется генами mecA и mecC, которые находятся на хромосомной кассете (SCCmec) и кодируют синтез пенициллинсвязывающих белков, имеющих низкую аффинность к большинству бета-лактамных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) [10]. Стафилококки сохраняют чувствительность к не бета-лактамным препаратам, линкозамидам и фторхинолонам. Резистентность *Staphylococcus aureus* ко многим антибиотикам может быть обусловлена образованием биопленок. Обладают активностью в отношении стафилококковых биопленок относительно новые гликопептиды (даптомицин и телавацин), тигециклин, фофомицин и цефтаролин.

Klebsiella pneumonia. В последнее время среди возбудителей оппортунистических инфекций *Klebsiella pneumonia* вышла в лидирующие позиции из-за увеличения резистентных штаммов [1]. В России по данным исследования «МАРАФОН» среди штаммов *Klebsiella pneumonia,* выделенных в 2015-2016 гг, – 90,2% изолятов были устойчивы к цефотаксиму, 51,2% – к фосфомицину, 26,5% – к карбапенемам, 9,4% – к колистину [14]. *Klebsiella pneumonia* обладает природной резистентностью к пенициллинам, макролидам, гликопептидам, линкозамидам, рифампицину, даптомицину и линезолиду. Главным механизмом устойчивости *Klebsiella pneumonia* к бета-лактамам является производство бета-лактамаз. *Klebsiella pneumonia* способна вырабатывать бета-лактамазы всех четырех классов: А (группы SHV, TEM, CTX-M, PER, KPS, GES), В (группы IMP, VIM, NDM, GIM, SIM), С (группы CMY, FOX, MOX, DHA), D (группы OXA). На территории России чаще всего обнаруживают штаммы, продуцирующие карбопенемазы NDM и OXA-48, распространенность которых отличается в различных регионах и даже отдельных стационарах [2, 20]. Лечение таких инфекций представляет серьезную проблему и часто требует длительных курсов назначения комбинации антибактериальных препаратов в высоких дозах. Количество выявляемых разновидностей бета-лактамаз растет, одних только генов SHV установлено около 200 вариантов, и продолжают выявлять новые. Помимо продукции агрессивных бета-лактамаз, *Klebsiella pneumonia* также обладает способностью к образованию биопленок. Этот механизм реализуется пилями общего типа, которые являются бактериальными адгезинами. Белок адгезии в этих пилях обладает способностью связываться с маннозосодержащими трисахаридами гликопротеинов в слизи на поверхности эпителиальных клеток [16, 33]. Внутри биопленки бактерии становятся недосягаемыми для факторов иммунитета (фагоцитоза, системы комплемента, антимикробных пептидов) [35]. При этом, под действием некоторых антибиотиков (гентамицина, амикацина, тетрациклина) *Klebsiella pneumonia* может усиливать образование биопленок, а при применении левофлоксацина и ципрофлоксацина биопленкообразование тормозится. Устойчивость к антибактериальным препаратам может быть связана с модификацией пенициллинсвязывающих белков, эффлюкс-насосов и поломкой поринов (OmpK35, OmpK36, LampB, PhoE, KpnO), обеспечивающих проникновение внутрь бактериальной клетки. В частности, замечено, что продукция бета-лактамазы CTX-M в сочетании со снижением проницаемости наружной мембраны и активацией эффлюкс-насосов приводит у *Klebsiella*

pneumonia к формированию устойчивости к эртапенему [34, 38]. Как видно из приведенных данных, возможности защиты от антибактериальных препаратов у *Klebsiella pneumonia* настолько многогранны, что для борьбы с этим микроорганизмом необходимо создавать моноуровневые методы управления резистентностью.

Еще одной проблемой является безопасность использования антибактериальных препаратов. В последнее время в связи с использованием для лечения пневмоний, ассоциированных с SARS-CoV-2, определенных групп антибактериальных препаратов у пациентов появляются жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, сердцебиение, тахикардия. Сообщается о возможности развития аритмий у пациентов с COVID-19 вследствие проаритмогенного эффекта лекарственной терапии, в частности удлинение QT, а также повышен риск фатальных желудочковых аритмий типа "пируэт" [25]. Одной из целей нашей работы было проанализировать нежелательные явления, в частности, кардиотоксичность некоторых антибактериальных препаратов, в первую очередь это касается макролидов. Кардиотоксичность антибиотиков связывают с удлинением интервала QT на электрокардиограмме, что может сопровождаться развитием фатальных желудочковых нарушений ритма. К настоящему времени влиянии на интервал QT изучено только у 14- и 15-членных макролидов (эритромицин, кларитромицин, азитромицин, рокситромицин). Длительность интервала QT зависит от частоты сердечных сокращений, поэтому ориентиром является скорректированный QT, в норме для женщин – 340-450 мс, для мужчин – 340-430 мс, свыше 450 мс считается удлиненным. Появление полиморфных желудочковых нарушений ритма чаще всего наблюдается при удлинении QT более 500 мс [32]. Удлинение QT может возникать при нарушении 3-ей фазы реполяризации трансмембранного электрического потенциала действия, когда открываются калиевые каналы и клетка кардиомиоцита возвращается к состоянию покоя. Накопление калия внутри кардиомиоцитов способствует задержке реполяризации. Гены калиевых каналов относятся к группе human ether-a-go-go-related gene (hERG), мутации в этих генах являются причиной наследственных синдромов с удлинением интервала QT. Установлено, что макролиды могут блокировать названные каналы, но их действие зависит от дозы препарата и предрасполагающих факторов [3]. Предрасполагающими факторами к проаритмогенному эффекту макролидов могут быть исходное состояние калиевых каналов, в частности, недиагностированное наследственное удлинение интервала QT и назначение макролидов в комбинации с другими препаратами, повышающими риск развития желудочковых аритмий (циметидин, амиодарон, некоторые антидепрессанты, фторхинолоны, зофирлукаст, изониазид, циклоспорин, иматиниб, эфавиренц, тамоксифен, ингибиторы протеазы). Кроме того, в развитии потенциального проаритмогенного эффекта макролидов необходимо учитывать пол, возраст, исходные сердечно-сосудистые заболевания, нарушения функции печени и почек. В одном из недавних исследований авторы сообщали, что применение азитромицина увеличивает риски внезапной смерти в 2,7 раза в сравнении с не получавшими антибиотики, а у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе это риск повышается в 24 раза [32]. Позднее было показано, что азитромицин не влияет на частоту внезапной смерти в популяции и даже, более того, частота развития желудочковых аритмий на фоне приема макролидов не превышает 1 случай на 100 000 назначений [29].

Фторхинолоны являются одной из широко применяемых в амбулаторной практике группой антибактериальных препаратов. В РФ использование фторхинолонов занимает 3-е место, уступая лишь пенициллинам и макролидам [12, 15]. Общепринято, что фторхинолоны хорошо переносятся, хотя известно, что безопасность конкретного препарата зависит от химической структуры. В некоторых странах отдельные препараты из группы фторхинолонов из-за проблем с безопасностью были удалены из обращения, так спарфлоксацин из-за повышенного риска фатальных аритмий и высокой фототоксичности, ломефлоксацин – фототоксичности, гатифлоксацин – из-за тяжелых дисгликемий [27, 36]. Токсичность фторхинолонов связывают с наличием определенных химических соединений, так, например, фототоксичность определяется наличием атома галогена в 8 позиции хинолонового ядра. Наиболее фототоксичны – флероксацин, клинафлоксацин, спарфлоксацин и ломефлоксацин, меньшей фототоксичностью обладают левофлоксацин, мосифлоксацин, гемифлоксацин и гатифлоксацин. Тровафлоксацин и темафлоксацин также были отозваны с фармрынка из-за выраженной гепатотоксичности, обусловленной наличием дифторфенилового радикала. Кардиотоксичность определяется способностью ингибировать hERG калиевые каналы и наличием замещающих групп хинолонового ядра. Наиболее выраженные кардиотоксические эффекты имеют грепафлоксацин и спарфлоксацин, к препаратам с потенциальным риском удлинения QT отнесены моксифлоксацин и гемифлоксацин, менее кардиотоксичны – левофлоксацин, ципрофлоксацин и офлоксацин [7, 15]. Недавно экспертами консультативных комиссий FDA был описан синдром "инвалидизации, ассоциирующейся с приемом фторхинолонов" (FQAD). У пациентов с FQAD наблюдается высокая частота (97%) поражения костно-мышечной системы (артралгии, миалгии, тендиниты, отечность и скованность в суставах, мышечная слабость) и частые (68%) симптомы со стороны нервной системы (утомляемость, бессонница, тревога, головная боль, головокружение, снижение памяти, депрессия и др.). Любопытно, что фактором риска названных симптомов является пожилой возраст (старше 60 лет) и прием глюкокортикоидов,

при этом симптомы могут появляться как в начале приема, так и после 10-90 дней после отмены препарата [15]. Встречается синдром FQAD редко, 178 случаев на 10 тыс. сообщений о потенциальных нежелательных эффектах фторхинолонов, тем не менее, эти данные следует учитывать, хотя бы потому, что часто эти препараты нерационально используют для лечения острого синусита, обострений хронического бронхита и неосложненных инфекций мочевых путей [12]. Фторхинолоны предназначены для лечения тяжелых и угрожающих жизни инфекций, в том числе и внебольничных пневмоний, когда польза существенно перевешивает риски и нерациональное использование этих препаратов может привести к распространению резистентных к фторхинолонам штаммов микроорганизмов [7, 12, 15].

Среди причин антибиотикорезистентности можно назвать доступность антимикробных препаратов населению и большая частота самолечения. Определенный вклад вносят и врачи из-за недостаточной осведомленности о проблемах рационального использования антибиотиков, механизмах антибиотикорезистентности. По данным недавно проведенного в РФ анализа, практические врачи в 24,3% назначают стартовый антимикробный препарат необоснованно, 13,3% используют нерациональные комбинации, в 10,4% случаев нарушают режимы дозирования [16].

Заключение

Проведенный анализ доступной литературы свидетельствует о том, что получены данные, позволяющие понимать тонкие механизмы патогенного воздействия микроорганизмов и детально изучить процессы развития их устойчивости к применяемым препаратам. Решение о назначении антибактериального препарата должно быть взвешенным и хорошо продуманным. Антибиотики – это препараты, которые должны применяться по четко выверенным, практически точечным показаниям. Надо понимать, что иногда это единственное средство, которое может спасти жизнь человеку в условиях данной конкретной инфекции, и другой уже может и не быть.

Литература

1. *Анганова Е.В., Ветохина А.В., Распопина Л.А. и др. Состояние антибиотикорезистентности Klebsiella pneumonia. // Микробиология. 2017.- № 5.- С.70-77.*
2. *Божкова С.А., Гордина Е.М., Шнейдер О.В. и др. Резистентность продуцирующих карбопенемазы штаммов Klebsiella pneumonia, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020, Том 22.- № 1.- С.47-52.*
3. *Галеева Ж. А., Зырянов С.К. Кардиотоксичность макролидных антибиотиков.// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015. – Том 17, № 4.- С. 262-265.*
4. *Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, 2001. – 22 с.*
5. *Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Том 21, № 4. – С 310-315*
6. *Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Том 17, №3.- С 228-237*
7. *Кузьмина А.В., Поливанов В.А., Асецкая И.А., Зырянов С.К. Вопросы безопасности антибактериальных препаратов в современной клинической практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Том 17, № 2. – С 146-156.*
8. *Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А. Pseudomonas aeruginosa: патогенность, патогенез и патология // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2015. – Том 17, №3.- С 170-186.*
9. *Маянский А.Н., Чеботарь И.В., Руднева Е.И., Чистякова В.П. Pseudomonas aeruginosa: характеристика биопленочного процесса. // Молекулярная гене- тика, микробиология и вирусология. – 2012. – № 1. – С. 3-8.*
10. *Попов Д.А. Нерешенные вопросы антибиотиотерапии инфекций, вызванных золотистым стафилококками // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Том 22, №1.- С 189-195.*
11. *Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биологической химии. – 2004.- Т.44.- С. 263-306.*
12. *Синкопальников А.И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Том 21, № 1.- С 27-38.*
13. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. 2001. – 420 с.*
14. *Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Том 21, № 2.- С.147-159.*
15. *Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. – Том 19, № 3.- С. 208-212.*
16. *Фоминых С.Г. Рейтинг врачебных заблуждений при назначении антимикробных средств: ретроспективный анализ экспертной работы врача-клинического фармаколога // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Том 19, № 1.- С.73-79.*
17. *Хрянин А.А. Биопленки микроорганизмов: современные представления // Антибиотики и Химиотерапия. – 2020. -№ 65(5-6). – С. 70-77.*
18. *Чеботарь И.В. Механизмы антибиоплёночного иммунитета // Вестник РАМН. – 2012. – № 12. – С.22-29.*
19. *Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Маянский А.Н. Механизмы антибиотикорезистентности Pseudomonas aeruginosa к антибиотикам и их регуляция // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Том 19, № 4.- С.308 -319.*
20. *Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А. Почему Klebsiella pneumoniae становится лидирующим оппортунистическим патогеном. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Том 22, № 1.- С. 4-19.*
21. *Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д. Нейтрофилы и биопленка: диалектика взаимоотношений // Журн микробиол. – 2013. – № 6. – С.105-111*
22. *Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Pseudomonas aeruginosa в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "МАРАФОН" 2013-2014 // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2017. – Том 19.- № 1.- С.37 -41.*
23. *Burton M.F., Steel P.G. The chemistry and biology of LL-37. Natural product reports 2009; 26(12):1572-84.*
24. *Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009; 48:112. DOI: 10.1086/595011*
25. *ESC European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. Available at: https://www.escardio. org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ ESC-COVID- 19-GuidanceGuo D., Cai Y., Chai D. et al. The cardiotoxicity of macrolides a systematic review. //Pharmazie 2010; 65(9):631-40.*
26. *Hauser AR, Cobb E, Bodi M et. al. Type III protein secretion is associated with poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. // Crit Care Med 2002; 30: 521-528.*
27. *Ittner K.P. Gatifloxacin and dysglycemia in older adults. N Engl J Med. 2006; 354(25):2725-2726.*
28. *Martin R.M., Bachman M.A. Colonization, infection, and the accessory genome of Klebsiella pneumoniae. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:4.*

DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004

29. Mosholder A.D, Mathew J., Alexander J.J. et al. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. N Engl J Med 2013; 368:1665-8.

30. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E.C., Rehm B.H., Hancock R.E. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. Infect Immun 2008; 76(9):4176-82.

31. Pulzova L., Navratilova L., Comor L. Alterations in outer membrane permeability favor drugresistant phenotype of Klebsiella pneumoniae. Microbi Drug Resist. 2017;23(4):413420. DOI: 10.1089/mdr.2016.0017

32. Ray W.A., Murray K.T., Hall K. et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med 2012; 366:1861-90.

33. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: ESKAPE. J Infect Dis 2008; 197(8):1079-81.

34. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT inter- val. N Engl J Med 2004; 350:1013-22.

35. Singla S., Harjai K., Chhibber S. Susceptibility of different phases of biofilm of Klebsiella pneumoniae to three different antibiotics. J Antibiot. 2013;66(2):6166. DOI: 10.1038/ja.2012.101

36. Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. Expert Opin Drug Saf. 2013;12(4):497-505.

37. Wingender J., Flemming H.C. The biofilm matrix. Nature Rev Microbiol 2010; 13:623-333.

38. Woodford N., Dallow J.W., Hill R.L., Palepou M.F., Pike R., Ward M.E., et al. Ertapenem resistance among Klebsiella and Enterobacter submitted in the UK to a reference laboratory. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(4):456459. DOI: 10.1016/j. ijantimicag.2006.11.020

Лекции и обзоры

Современные методы комплексного лечения и профилактики рубцов кожи

Д.В. Прохоров, А.А. Щербенёва, М.В. Нгема, М.Б. Испирьян, М.Ю. Кузнецова

Modern methods of complex treatment and prevention of skin scars

A.A. Shcherbeneva, D.V. Prokhorov, M.V. Ngema, M.B. Ispiryan, M.Y. Kuznetzova

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

Ключевые слова: рубцы кожи, лечение рубцов, профилактика рубцов.

Резюме

Современные методы комплексного лечения и профилактики рубцов кожи

Д.В. Прохоров, А.А. Щербенёва, М.В. Нгема, М.Б. Испирьян, М.Ю. Кузнецова

На сегодняшний день число пациентов, нуждающихся в устранении рубцовых деформаций кожи после травм, ожогов, ранений, оперативных вмешательств, некоторых заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки стремительно растёт. Рубцы на разных участках тела, в особенности открытых, образуют косметические дефекты, снижают пластичность и подвижность кожи, вызывают болезненные ощущения и зуд, что имеет значительное влияние на качество жизни пациентов, подрывает их самооценку и провоцирует развитие серьёзных психоэмоциональных расстройств. В последние годы экспериментальные и клинические исследования существенно дополнили знания о патогенетических механизмах рубцевания и способах влияния на них. Учитывая высокие достижения в области эстетической медицины, развития рынка фармацевтической промышленности в данном направлении, коррекция и профилактика рубцов остается одной из важнейших проблем современной дерматокосметологии. Несмотря на наличие многочисленных методов, неверно выбранный подход к терапии, без учета клинико-морфологической структуры и длительности существования рубцовых дефектов, зачастую, приводит к рецидивам, повышенной интенсивности роста рубцовой ткани или отсутствию клинически значимого эффекта. В данной статье, с учётом вышеперечисленных аспектов, представлены наиболее современные и эффективные методики коррекции рубцов, оценены их преимущества и недостатки, а так же возможности комплексной терапии и профилактики.

Ключевые слова: рубцы кожи, лечение рубцов, профилактика рубцов.

Прохоров Дмитрий Валерьевич, *д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: d_prokhorov@ukr.net*

Щербенёва Анна Александровна, *врач – ординатор по специальности «Дерматовенерология» кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: Anna.AS – night@yandex.ru.*

Нгема Мария Владимировна *– к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»*

Испирьян Михаил Борисович *– к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»*

Кузнецова Марина Юрьевна *– к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»*

Abstract

Modern methods of complex treatment and prevention of skin scars

A.A. Shcherbeneva, D.V. Prokhorov, M.V. Ngema, M.B. Ispiryan, M.Y. Kuznetzova

To date, the number of patients who need to eliminate cicatricial deformities of the skin after trauma, burns, wounds, surgery, some diseases of the skin and subcutaneous fat is growing rapidly. Scars on different parts of the body, especially open ones, form cosmetic defects, reduce the plasticity and mobility of the skin, cause painful sensations and itching, which has a significant effect on the quality of life of patients, undermines their self-esteem and provokes the development of serious psycho-emotional disorders. In recent years, experimental and clinical studies have significantly added knowledge about the pathogenetic mechanisms of scarring and how to influence them. Given the high achievements in the field of aesthetic medicine, the development of the pharmaceutical industry market in this direction, the correction and prevention of scars remains one of the most important problems of modern dermatocosmetology. Despite the presence of numerous methods, an incorrectly chosen approach to therapy, without taking into account the clinical and morphological structure and the duration of the existence of cicatricial defects, often leads to relapses, increased intensity of scar tissue growth or the absence of a clinically significant effect. In this article, taking into account the above aspects, the most modern and effective methods of scar correction are presented, their advantages and disadvantages, as well as the possibilities of complex therapy and prevention, are assessed.

Key words: skin scars, scar treatment, scar prevention.

Рубцы кожи являются вторичными морфологическими элементами, которые образуются после воспалительных процессов, операций или травм. После деструкции кожа приобретает очаговое патологическое изменение в виде разросшейся соединительной ткани с несбалансированным распределением функциональных элементов, поэтому любые рубцы следует трактовать как патологию, а не как физиологическую норму [1, 29]. На сегодняшний день определяется значительный рост рубцовых повреждений кожи после травм, плановых операций, ожогов, вакцинаций, ран, угревой болезни, пирсинга кожи, фолликулита, ветряной оспы и опоясывающего лишая и др. Количество пациентов, обратившихся в лечебные учреждения с рубцовыми дефектами кожи, по данным различных исследований, достигает 23-26%. В их структуре ведущее место занимают рубцы со значительно выраженными косметическими дефектами – гипертрофические и келоидные [2, 3].

Высокие эстетические стандарты современного мира к внешнему виду обусловливают формирование у более 70% пациентов неврозов и депрессий [6].

Актуальными целями лечения рубцов являются: стабилизация патологического процесса, достижение и поддержание ремиссии, повышение качества жизни больных: купирование субъективной симптоматики, коррекция функциональной недостаточности, достижение желаемого косметического результата [7, 8].

Ни один из доступных в настоящее время методов терапии рубцов в виде монотерапии не позволяет во всех случаях добиться редукции рубцов или улучшения функционального состояния и/или косметической ситуации. Практически во всех клинических ситуациях требуется сочетание различных методов лечения [9].

Методы лечения рубцов.

1. Терапевтические методы

1.1. *Гормонотерапия* келоидных и гипертрофических рубцов получила широкое распространение в последние десятилетия. Кортикостероидные препараты являются основными в лечении пациентов с келоидными рубцами. В основе их действия лежит ингибирование синтеза медиаторов воспаления и пролиферации фибробластов, что приводит к снижению уровня глюкозаминогликанов и коллагена в ране. К препаратам данной группы относятся:

- Гидрокортизон, применяется в виде инъекций и местно [10];
- Триамцинолона ацетат, применяется инъекционно в зону повреждения с интервалом 4-6 нед.;
- Бетаметазона дипропионат, применяется в виде топических форм. Особенностью действия этого препарата является уменьшение рельефа рубцовой ткани за счет изменения кинетики фибробластов и резорбции соединительной ткани [11, 18].

Гормонотерапия используется в трех направлениях:

- монотерапия (для радикального лечения келоидных рубцов);
- в сочетании с другими методами (хирургической операцией, силиконовыми покрытиями и т. д.);
- для симптоматического лечения. При применении кортикостероидных препаратов возможно развитие таких осложнений, как атрофия кожи, телеангиоэктазии и нарушение пигментации.

1.2. *Инъекции ферментных препаратов*, таких как: гиалуронидаза, лидаза, ронидаза, лонгидаза и т. д.

Проблемой многих ферментных препаратов является их инактивация при введении. Указанного

недостатка лишен препарат Лонгидаза®, представляющий собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем и имеющий иммуномодуляторные свойства полиоксидония, благодаря чему клинический эффект препарата выше, чем нативного фермента. Конъюгация повышает устойчивость гиалуронидазы к действию температуры и ингибиторов, увеличивает эффективность, приводит к пролонгированию действия, сохраняя фармакологические свойства носителя, обладающего хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной активностью. Благодаря своим политропным свойствам Лонгидаза® подавляет обратную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани, оказывает противофиброзное действие, ослабляет выраженность воспалительной реакции. Хорошо переносится пациентами [12, 13, 32].

В настоящее время появился крем, содержащий стабилизированную гиалуронидазу, – Имофераза®, который может применяться пациентами самостоятельно в домашних условиях для продолжения лечения или ухода [13].

1.3. *Иммуномодуляторы.* Применение иммуномодуляторов является относительно новым методом лечения пациентов с патологическими рубцами.

- *Интерферон*-α2b, вводится инъекционно в линию шва после иссечения патологического рубца, предотвращает его рецидив за счет угнетения синтеза коллагена типов I и III, которые являются основными структурными компонентами рубцовой ткани [14, 25];
- *Меглюмина акридонацетат*, является индуктором интерферона и воздействует на Т-клеточное звено иммунитета [3]. Препарат оказывает ингибирующее влияние на синтез провоспалительных цитокинов и снижает уровень хронического воспаления в рубце, которое стимулирует рост келоидной ткани [15].

1.4. *Витаминотерапия.* Применение витаминов местно или путем внутрикожных инъекций является новым направлением в лечении пациентов с патологическими рубцами.

- *Ретинол* (*витамин А*), ускоряет заживление ран, подавляет рост патологической рубцовой ткани, повышает пролиферацию клеток эпидермиса и угнетает пролиферацию фибробластов. Применение витамина А приводит к угнетению роста келоидных фибробластов и снижает уровень коллагена;
- *Токоферол* (*витамин Е*), активный антиоксидант, тормозящий перекисное окисление липидов, стабилизирующий лизосомальные мембраны эндотелиоцитов, что снижает степень эндотелиальной дисфункции [16, 27, 33].

2. Физиотерапевтические методы.

2.1. *Лучевая терапия.* Лучевая терапия применяется в качестве монотерапии или дополнения к хирургическому иссечению. Хирургическая коррекция в течение 24 часов после лучевой терапии считается наиболее эффективным подходом для лечения келоидных рубцов, позволяющим значительно снизить число рецидивов. К побочным реакциям ионизирующего излучения относят стойкую эритему, шелушение кожи, телеангиэктазии, гипопигментацию и риск канцерогенеза (существует несколько научных сообщений о злокачественной трансформации последовавшей после лучевой терапии рубцов) [17, 28].

2.2. *Рентгенотерапия* (лучи Букки) основана на действии ионизирующего излучения на соединительную ткань, вызывающего отёчность и разрушение коллагеновых волокон, фибробластов. Рентгенотерапия даёт ряд побочных эффектов, поэтому её применение резко ограничено [17].

2.3. *Лазерная терапия.* Применение лазерной терапии у пациентов с патологическими рубцами основано на способности коллагена сокращаться на фоне локального нагрева (при использовании углекислого лазера) или разрушаться в процессе фототермолиза (при использовании импульсных лазеров на красителях) [18, 19]. Импульсные сосудистые лазеры (Nd:YAG. 532 нм; PDL, 575-595 нм и др.) применяются с целью уменьшения васкуляризации рубцовой ткани, что способствует исчезновению гиперемии рубцов и улучшению их внешнего вида. Использование лазеров приводит к уменьшению размеров рубца и его размягчению. Однако при использовании только лазерного воздействия на патологический рубец отмечается достаточно высокий процент рецидивов:

- при гипертрофических рубцах – 60-75%;
- при келоидных рубцах – 80-90%.

Поэтому представляет интерес метод фотофореза, когда предварительно на рубец наносится лекарственный препарат, а затем проводится облучение лазером по контактно-стабильной, квазисканирующей или контактно-лабильной методике. Используют низкоэнергетическое инфракрасное лазерное излучение (импульсная мощность составляет 2-8 Вт/имп) с частотой следования импульсов 80 или 1500 Гц. Данный физиотерапевтический метод наиболее эффективен при свежих рубцах давностью от 2-х недель до 2-х месяцев [19, 27, 32].

2.4. *Использование ультразвуковых колебаний в рамках метода ультрафонофореза.* Методика осуществляется с помощью сочетанного применения лекарственного препарата (например, Лонгидазы или Имоферазы) и ультразвуковых колебаний в непрерывном или импульсном режиме с частотой 880 кГц – 1 мГц. Различные методы вызывают разнонаправленное действие у пациентов в зависимости от вида рубцов: лонгидаза-ультрафонофорез – фибродеструктивное и катаболическое действие у пациентов с гипертрофическими рубцами, а комбинация лазерной фотодеструкции, лазерного ангиофототермолиза и лонгидаза-ультрафонофореза – фибродеструктивное и ангиодеструктивное действие на пациентов с келоидными рубцами. Эффективность

ультрафонофореза лонгидазы у пациентов с гипертрофическими рубцами составляет 82%, а комбинации лазерной фотодеструкции с ангиофототермолизом и ультрафонофорезом лонгидазы у пациентов с келоидными рубцами – 80% [20, 21, 29].

2.5. *Терапия давления (компрессия).* Постоянная компрессия 20-40 мм рт. ст. применяется 12-24 часа в сутки на протяжении 3-12 месяцев.

С одной стороны, она противостоит росту рубцовой ткани, механически удерживая ее в ограниченном пространстве; с другой, – сдавливая сосуды рубца, блокирует его питание, что приводит к остановке его роста и частичной регрессии.

Основные средства прессотерапии:

- компрессионное белье (иммобилизирует и уменьшает натяжение тканей);
- силикон (применяется спустя один месяц после операции) [22, 26].

2.5.1. *Компрессионная одежда* признана средством первой линии, вошедшим в мировые стандарты профилактики рубцов. Она шьётся из особых материалов по специальным лекалам таким образом, чтобы давление на каждый сантиметр кожи составляло 25 мм рт. ст. Ношение компрессионной одежды показано при угрозе формирования обширных рубцов после травм, ожогов. Дозированное давление на рубцы вызывает их побледнение и размягчение вплоть до полного сглаживания [22, 26, 34].

2.5.2. *Средства, содержащие силикон (пластины, пластыри, гели).* Воздействие силиконовых пластин и пластырей на келоиды осуществляется за счет их равномерного давления на рубец, что приводит к уменьшению объема внеклеточного матрикса и к правильному, упорядоченному расположению коллагеновых волокон в ране. Применение силиконовых пластин позволяет постоянно содержать поверхность рубца в увлажненном виде, защищать его от высыхания и травматизации. Постоянное увлажнение рубцовой ткани способствует восстановлению водного баланса эпидермиса и нормализации активности фибробластов, что препятствует избыточному разрастанию соединительной ткани, а воздействие отрицательно заряженного статического электрического поля силикона может приводить к регрессу келоидного процесса [23, 28].

Нередко силиконовый гель используют для профилактики рубцов, как препарат первой линии неинвазивного лечения в ранние сроки рубцевания [23, 28, 35].

2.6. *Косметические процедуры* направлены на эстетическую коррекцию; наиболее популярны такие процедуры, как: пилинги, мезотерапия, дермабразия и т. д. [8, 11, 27].

Использование этих методов рационально для коррекции небольших рубцов [8, 11].

Наиболее высокотехнологичными считают использование биологических повязок – ксенокожи, культивированных клеток человека, раневых покрытий и т.д. [1, 5, 18].

3. Хирургические методы лечения.

Выбор хирургического метода зависит от характера рубца, его внешнего вида, локализации, глубины, площади и вызываемых им функциональных расстройств и косметических недостатков. Хирургические способы эффективны при келоидных (в основном) и гипертрофических рубцах [2, 13].

1.1 *Простое иссечение рубцов* (с последующим сшиванием краев раны) направлено на формирование более тонкого рубца. Оно показано при относительно небольшой ширине рубца и хорошей подвижности краев раны. После удаления рубцовой ткани края раны мобилизируют и соединяют одним из способов: полосками пластыря, удаляемыми непрерывными интра- или эпидермальными швами, неудаляемыми рассасывающимися субдермальными швами с дополнительным наложением впоследствии удаляемого шва (или без него), многослойными швами – при значительной глубине раны [2, 8].

Распространённым методом является удаление рубцовой кожи с линейным ушиванием раны. Этот метод успешен, только если хирург может предотвратить состояние, такое как чрезмерное натяжение раны или инфекция, которая привела к образованию рубца. Z-пластика – это метод, который может быть полезен, если рана не выровнена по линиям натяжения Лангера, потому что она меняет ориентацию раны. Этот метод имеет дополнительное преимущество, заключающееся в увеличении длины раны, поэтому он особенно полезен для пересмотра сокращенных рубцов, вызванных ожогами. W-пластика и геометрическое закрытие ломаной линии – это похожие методы, которые изменяют ориентацию разреза, но не увеличивают длину раны [4, 12, 32].

1.2 *Пластика местными тканями* (пластика трапециевидными или встречными треугольными лоскутами). Основным принципом такой хирургической коррекции является изменение направления рубца. Эти методы применяются при ограниченных рубцовых тяжах [30, 31].

1.3 *Экспандерная дермотензия* является методом, позволяющим получить материал, идентичный утраченному по цвету, структуре, эластичности, волосяному покрову. В его основе лежит имплантация под близлежащие неповрежденные участки кожи экспандеров, дозированное растяжение кожи и пластика раны, образовавшейся после иссечения рубца [16, 22].

Келоидный рубец при хирургическом иссечении дерматогенных контрактур, как монометод, даёт рецидивы в 70-90% случаев. Гипертрофический рубец при иссечении даёт более приемлемые результаты. Важные моменты в ведении пациентов – это правильные адекватные индивидуальные предоперационные и послеоперационные периоды для создания оптимальных условий репарации тканей. После иссечения рубцово-деформированных тканей необходима длительная противорецидивная

терапия [5, 12, 17].

1.4. *Криодеструкция* как метод криохирургии – это метод местного воздействия низких температур с целью разрушения патологических тканей рубца. Применяют жидкий азот, который замораживает ткани рубца (поражается микроциркуляторное русло, что вызывает гибель клеток через образование внутриклеточных кристаллов) с последующим их оттаиванием (результат – некроз и отторжение тканей). Методы доставки криотерапии включают контактные, спреи или внутрилезионные иглы. Криотерапия болезненна и травматична, может вызывать депигментацию [25, 29]. После криодеструкции воспалительный процесс продолжается от 3 недель и более. Некоторые авторы сочли целесообразным для лечения гипертрофических рубцов криодеструкцию в изолированном виде, а для лечения келоидных рубцов – СВЧ-криогенный метод. После криодеструкции в ране накапливаются продукты распада, свободные радикалы, имеет место гипоксия, т.е. вновь создаются условия для патологического рубцевания [17, 31]. Более перспективным методом является комбинированное воздействие криотерапией и кортикостероидами.

Лечение считается эффективным, если в течение двух лет не возникают рецидивы при достижении оптимальной клинической картины [11, 20].

4. Клеточные технологии

Клеточные технологии активно применяют в последние годы для улучшения вида рубцов. Интерес к применению клеточных технологий в дерматокосметологии связан с тем, что «клеточные композиции» несут в себе мощный биоэнергетический и информационный потенциал, благодаря которому возможно получение качественно новых результатов лечения. Выделяемые пересаженными клетками аутокины (факторы роста, цитокины, окись азота и т. д.) в первую очередь действуют на собственные фибробласты – ключевые клетки дермы [26, 31].

В настоящее время используют неофибролифтинг для реконструкции микроструктуры дермы при поверхностных рубцах, фотостарении и т. д. Трансплантация аутологичных дермальных фибробластов с помощью внутридермальных инъекций (от 30 до 60 млн. аутофибробластов однократно, 1 раз в месяц) в зависимости от очага коррекции. Материал для аутофибробластов – кожа за ухом у пациентов. Введение аутофибробластов, при создании необходимых условий для их приживления и функционирования, способствует формированию внеклеточного матрикса и нового коллагена [26, 33, 36].

Профилактика образования патологических рубцов.

Заживление ран – очень сложный процесс, на который влияет множество факторов, включая объем повреждения и индивидуальные особенности организма пациента. В процессе регенерации определенный набор специфических факторов роста и цитокинов должен взаимодействовать со своими рецепторами, различными факторами роста и компонентами внеклеточного матрикса на своих участках-мишенях. Таким образом, по мере улучшения понимания функций факторов роста в патофизиологии заживления ран ожидается, что использование методик с применением факторов роста будет наиболее эффективным профилактическим подходом образования рубцов. С этой же целью на данный момент применяют малоинвазивазивные методики, уменьшающие травматизацию кожных покровов, актуально использование различных терапевтических и физиотерапевтических средств, препятствующих формированию фиброзной ткани. Применение лечебных средств в профилактических целях должно начинаться уже во 2-й стадии формирования рубца (фаза пролиферации). Раннее начало терапии (например, назначение конъюгированной гиалуронидазы (бовгиалуронидазы азоксимер) сразу после эпителизации раны) способствует предотвращению образования грубого косметического дефекта [11, 28, 33].

Последние разработки в области заживления и регенерации ран способствовали использованию различных нанокомпозитных повязок на основе трехмерного полимерного материала с высокой биохимической активностью. Эти повязки, в отличие от обычных повязок, не травмируют раневую поверхность и не могут вызывать повреждение тканей, а также способны эффективно предотвратить попадание инфекции, обладают высокими сорбционными свойствами, создают идеальные условия для заживления [35, 37].

Получение ценной нанокомпозитной системы, состоящей из природных полимеров с точки зрения включения и высвобождения лекарства, представляет собой эффективный подход, работающий на слиянии нанотехнологий и биомедицины. Кроме того, были разработаны различные системы доставки лекарств (СДЛ), чтобы гарантировать лучшую стабильность и контролируемое высвобождение факторов роста для лечения острых и хронических ран.

Многие научные исследователи доказали, что регулирование высвобождения факторов роста из фармацевтических препаратов с помощью стратегий на основе СДЛ может улучшить процесс заживления ран и регенерацию кожи [35, 36, 37].

Выводы

Рубцовая патология кожи является актуальной проблемой современной медицины.

Различные механизмы образования рубцов не только объясняют разнообразие их клинических проявлений, методик лечения, но и дают направления к поиску новых и более эффективных комбини-

рованных способов их лечения.

Правильное комплексное комбинированное использование различных методик в лечении рубцов, с учётом современного дифференцированного подхода, позволит значительно улучшить качество жизни пациентов.

Понимание первичного механизма образования рубцов и баланса регенерации – ключ к достижению контролируемого восстановления кожи без рубцов в будущем.

Литература

1. Wolfram D., Tzankov A., Pülzi P., Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloid – a review of their pathophysiology, risk factors and therapeutic management // Dermatol. Surg. 2018. Vol. 35(2). P.171-181.

2. Dallon J.C., Sherratt J.A., Maini P.K. Modeling the effects of transforming growth factors-β on extracellular matrix alignment in dermal wound repair // Wound Repair. Regen. 2011.Vol.9(4).P.278-286.

3. Al-Attar A., Mess S., Thomassen J.M. et al. Keloid pathogenesis and treatment // Plast Reconstr.Surg. 2016. №117. P.286-300.

4. Gauglitz GG, Pavicic T. Emerging strategies for the prevention and therapy of excessive scars. MMW Fortschr Med 2012;154(15):55-8.

5. Bond JS, Duncan JA, Mason T, et al. Scar redness in humans: how long does it persist after incisional and excisional wounding? Plast Reconstr Surg 2008;121(2):487-96.

6. Railan D, Alster T. Laser treatment of acne, psoriasis, leukoderma, and scars. Semin Cutan Med Surg 2008;27(4): 285-91.

7. Patel L, McGrouther D, Chakrabarty K, et al. Evaluating evidence for atrophic scarring treatment modalities. JRSM 2014;5(9):1-13.

8. Nouri K, Elsaie ML, Vejjabhinanta V, et al. Comparison of the effects of short- and long-pulse durations when using a 585-nm pulsed dye laser in the treatment of new surgical scars. Lasers Med Sci 2010; 25(1):121-6.

9. Jung JY, Jeon JJ, Roh HJ, et al. Early postoperative treatment of thyroidectomy scars using a fractional carbon dioxide laser. Dermatol Surg 2011;37(2):217-23.

10. Gold M, McGuire M, Mustoe T, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2 – algorithms for scar prevention and treatment. Dermatol Surg 2014;80-82.

11. Metelitsa AL, Alster TS. Fractionated laser skin resurfacing treatment complications: a review. Dermatol Surg 2010; 36(3):299-306.

12. Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Жидкова Ю.Ю., Гамзелева О.Ю. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов // Фундаментальные исследования. 2014. № 3-2. С.301-308.

13. Dong X., Mao S., Wen H. Upregulation of proinflammatory genes in skin lesions may be the cause of keloid formation (Review) Biomed. Rep. 2013;1:833-836.

14. Ogawa R., Akaishi S., Huang C., Dohi T., Aoki M., Omori Y., Koike S., Kobe K., Akimoto M., Hyakusoku H. Clinical applications of basic research that shows reducing skin tension could prevent and treat abnormal scarring: The importance of fascial/subcutaneous tensile reduction sutures and flap surgery for keloid and hypertrophic scar reconstruction. J. Nippon Med. Sch. 2011;78:68-76.

15. Koike S., Akaishi S., Nagashima Y., Dohi T., Hyakusoku H., Ogawa R. Nd:YAG Laser Treatment for Keloids and Hypertrophic Scars: An Analysis of 102 Cases. Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2015;271-272.

16. Har-Shai Y., Zouboulis C.C. Intralesional Cryotherapy for the Treatment of Keloid Scars: A Prospective Study. Plast. Reconstr. Surg. 2015;136:397e–398e.

17. Seo B.F., Jung S.N. The Immunomodulatory Effects of Mesenchymal Stem Cells in Prevention or Treatment of Excessive Scars. Stem Cells Int. 2016.

18. Huang C., Holfeld J., Schaden W., Orgill D., Ogawa R. Mechanotherapy: Revisiting physical therapy and recruiting mechanobiology for a new era in medicine. Trends Mol. Med. 2013;19:555-564.

19. Вертиева Е.Ю., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Пинсон И.Я. Обзор патогенетических механизмов и методов коррекции рубцов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т.18. №1. С.51-57

20. Arima J., Huang C., Rosner B., Akaishi S., Ogawa R. Hypertension: A systemic key to understanding local keloid severity. Wound Repair Regen. 2015;23:213-221.

21. Парамонов Б.А. Современное состояние теории и практики лечения рубцов кожи (взгляд на проблему) // Косметика и Медицина. 2015. №4. С.29-34.

22. Снарская Е.С., Корнева Л.В., Кряжева С.С. Комплексная терапия рубцовых изменений кожи с применением ферментных препаратов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. №2. С.28-32.

23. Gauglitz GG, Pavicic T. Emerging strategies for the prevention and therapy of excessive scars. MMW Fortschr Med 2012;154(15):55-8.

24. Bond JS, Duncan JA, Mason T, et al. Scar redness in humans: how long does it persist after incisional and excisional wounding? Plast Reconstr Surg 2008;121(2):487-96.

25. Tsao SS, Dover JS, Arndt KA, et al. Scar management: keloid, hypertrophic, atrophic and acne scars. Semin Cutan Med Surg 2012;21:46-75.

26. Railan D, Alster T. Laser treatment of acne, psoriasis, leukoderma, and scars. Semin Cutan Med Surg 2018;27(4): 285-91.

27. Patel L, McGrouther D, Chakrabarty K, et al. Evaluating evidence for atrophic scarring treatment modalities. JRSM 2014;5(9):1-13.

28. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. J Am Acad Dermatol 2011;45:109-17.

29. Ortiz A, Elkeeb L, Truitt A, et al. Evaluation of a novel fractional resurfacing device for the treatment of acne scarring. Lasers Surg Med 2019;41(2):122-7.

30. Hantash BM, Bedi VP, Kapadia B, et al. In vivo histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device. Lasers Surg Med 2017;39(2):96-107.

31. Nouri K, Elsaie ML, Vejjabhinanta V, et al. Comparison of the effects of short- and long-pulse durations when using a 585-nm pulsed dye laser in the treatment of new surgical scars. Lasers Med Sci 2012; 25(1):121-6.

32. Jung JY, Jeon JJ, Roh HJ, et al. Early postoperative treatment of thyroidectomy scars using a fractional carbon dioxide laser. Dermatol Surg 2011;37(2):217-23.

33. Deitch EA, Wheelahan TM, Rose MP, et al. Hypertrophic burn scars: analysis of variables. J Trauma 2006;23(10): 895-8.

34. Gold M, McGuire M, Mustoe T, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2 – algorithms for scar prevention and treatment. Dermatol Surg 2014;40:825-31.

35. Metelitsa AL, Alster TS. Fractionated laser skin resurfacing treatment complications: a review. Dermatol Surg 2011; 36(3):299-306.

36. Singh, S.; Gupta, A.; Gupta, B. Scar free healing mediated by the release of aloe vera and manuka honey from dextran bionanocomposite wound dressings. Int. J. Biol. Macromol. 2018, 120, 1581-1590.

37. Pilehvar-Soltanahmadi, Y.; Dadashpour, M.; Mohajeri, A.; Fattahi, A.; Sheervalilou, R.; Zarghami, N. An Overview on Application of Natural Substances Incorporated with Electrospun Nanofibrous Scaffolds to Development of Innovative Wound Dressings. Mini Rev. Med. Chem. 2018, 18, 414-427.

В помощь практическому врачу

Стрептококковая инфекция группы А: ее значение и диагностика

И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, Т.А. Цапяк, В.В. Кривой

Group A streptococcal infection: its significance and diagnosis

I.A. Iskova, I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, V.V. Krivoy

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

Ключевые слова: β-гемолитический стрептококк группы А, диагностика, экспресс-тесты

Резюме

Стрептококковая инфекция группы А: ее значение и диагностика

И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, Т.А. Цапяк, В.В. Кривой

В статье рассмотрены общая характеристика возбудителя, эпидемиологические особенности и диагностика стрептококка группы А. Стрептококковые инфекции группы А входят в число наиболее острых проблем здравоохранения во всех странах мира. Стрептококковая инфекция группы А широко распространена и наносит огромный социально-экономический ущерб. По данным ВОЗ, в мире ежегодно возникает свыше 111 млн. случаев стрептодермии и 616 млн. случаев стрептококковых фарингитов. Возбудитель стрептококковой инфекции – Streptococcus pyogenes является типовым видом рода Streptococcus семейства Streptococcaceae. Степень вирулентности штамма определяет наличие и соотношение факторов патогенности. Одним из наиболее изученных факторов патогенности S. pyogenes является типоспецифический антиген и белок М. Клинические проявления, наблюдаемые при СГА-инфекциях, крайне разнообразны. Выделяют первичные, вторичные и редко встречающиеся формы. Вся серологическая диагностика БГСА основана на диагностике специфического иммунного ответа. Бактериологическое исследование является «золотым стандартом» выявления БГСА-инфекции. Альтернативой культуральному методу могут служить экспресс-тесты, основанные на иммунохроматографическом методе определения возбудителя. При несвоевременной диагностике, нерациональной терапии возможно развитие осложнений в виде острой ревматической лихорадки, гломерулонефрита и других иммуновоспалительных процессов.

Ключевые слова: β-гемолитический стрептококк группы А, диагностика, экспресс-тесты

Иськова Ирина Александровна *– к.м.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail – irinasimf@yandex.ru*

Кляритская Ирина Львовна *– д.м.н., зав. кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail –Klira3@yandex.ru*

Цапяк Татьяна Анатольевна *– к.м.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail- tsapyak69@yandex.ru*

Кривой Валерий Валентинович *– к.м.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail – valeriy-kryvy@mail.ru*

Abstract

Group A streptococcal infection: its significance and diagnosis

I.A. Iskova, I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, V.V. Krivoy

The article discusses the general characteristics of the pathogen, epidemiological features and diagnosis of group A streptococcus. Group A streptococcal infections are among the most acute health problems in all countries of the world. Group A streptococcal infection is widespread and causes enormous socioeconomic damage. According to the WHO, over 111 million cases of streptoderma and 616 million cases of streptococcal pharyngitis occur annually in the world. The causative agent of streptococcal infection, Streptococcus pyogenes, is a type species of the Streptococcus genus of the Streptococcaceae family. The degree of virulence of a strain determines the presence and ratio of pathogenicity factors. One of the most studied pathogenicity factors of S. pyogenes is the type-specific antigen and protein M. The clinical manifestations observed in S. pyogenes infections are extremely diverse. There are primary, secondary and rare forms. All serological diagnostics of S. pyogenes is based on the diagnosis of a specific immune response. Bacteriological research is the «gold standard» for detecting S. pyogenes infection. Express tests based on the immunochromatographic method for determining the pathogen can be an alternative to the culture method. In case of untimely diagnosis, irrational therapy, complications may develop in the form of acute rheumatic fever, glomerulonephritis and other immune-inflammatory processes.

Keywords: beta-hemolytic streptococcus of group A, diagnosis, rapid tests

Во всём мире стрептококковые инфекции относятся к наиболее острым проблемам здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения ежегодно регистрирует более 618 млн. случаев острого фарингита и более 111 млн. случаев стрептодермии, ежегодно регистрируется более 2 млн. заболевших ревматическими заболеваниями сердца, более 500 тыс. умирает от осложнений. Распространенность тяжелых форм БГСА-инфекций (инфекций, вызванных b-гемолитическим стрептококком серологической группы А) составляет 18,1 млн случаев, ежегодно в мире регистрируется более 1,8 млн случаев генерализованной инфекции и более 111 млн случаев кожных форм [1]. В Российской Федерации ежегодно заболевают острой респираторной стрептококковой инфекцией группы А около 10 млн. детей и подростков, заболеваемость скарлатиной также остается достаточно высокой и составляет около 40 случаев на 100 тыс. населения.

Заболевания, которые вызываются стрептококковой инфекцией – бактерией вида *Streptococcus pyogenes* или b-гемолитическим стрептококком серологической группы А (БГСА), относятся к антропонозным заболеваниям с преимущественно с воздушно-капельным путем передачи возбудителя, характеризуются поражением верхних дыхательных путей, кожных покровов с местными нагноительными процессами и развитием постстрептококковых аутоиммунных и токсико-септических осложнений.

Возбудитель стрептококковой инфекции – *Streptococcus pyogenes* является типовым видом рода Streptococcus семейства Streptococcaceae, это неподвижный неспорообразующий каталазо- и оксидазоотрицательный факультативно-анаэробный грамположительный кокк, образующий цепочки разной длины. Стрептококки растут в температурном интервале 25-450 С, образуя колонии на кровяном агаре диаметром до 1-2 мм с большой зоной полного гемолиза эритроцитов (β-гемолиз), чем отличаются от других видов стрептококков. Стрептококки хорошо переносят высушивание, нагревание до 60 0С, устойчивы во внешней среде, месяцами сохраняются в высохших биологических средах, погибают в течение 15 минут под воздействием дезинфицирующих сред [2].

Разнообразие клинических форм БГСА-инфекции обусловлено наличием значительного количества факторов патогенности, одна часть из которых являются ферментами и токсинами, выделяемыми бактериальной клеткой, вторая — структурными компонентами клеточной стенки микроорганизма. Степень вирулентности штамма определяет наличие и соотношение факторов патогенности. Одним из наиболее изученных факторов патогенности S. pyogenes является типоспецифический антиген и белок М, кодируемый геном emm микроорганизма и обеспечивающий устойчивость бактерий к фагоцитозу. Именно антитела к М-белку обеспечивают длительную невосприимчивость к повторному заражению и регистрируют их почти у всех больных на 2-5-й неделе болезни. На сегодняшний день выявлено около 240 emm-типов М-белка. Антитела, выработавшиеся к определенному М-белку, предотвращают повторное, обусловленное конкретным М-типом, заражение, но не защищают от других М-типов стрептококков.

Стрептококки группы А способны синтезировать и другие биологически активные вещества, и токсины, способствующие длительной жизнедеятельности, размножению и распространению микроорганизма:

- стрептолизины О и S – токсины, внедряющиеся в стенки эритроцитов и лейкоцитов, приводят к разрушению клеточной мембраны и обеспечивают β-гемолиз;
- SpeB- или цистеин протеаза — фермент, с множеством патогенетических функций, направленных

на противодействие иммунной системе, проникновение и распространение в тканях человека и др.;

• гиалуронидаза – гидролизует гиалуроновую кислоту — компонент межклеточного матрикса, удерживающий клетки макроорганизма вместе, тем самым обеспечивает проникновение БГСА в межклеточное пространство;

• ДНКаза В – повышает мобильность микроорганизма, снижая вязкость экссудата;

• стрептокиназа — протеин, способствует разрушению фибриновых сгустков и позволяет БГСА выходить из зон свернувшейся крови;

• стрептодорназа, липопротеиназа, протеаза — ферменты, разрушающие ткани макроорганизма и способствующие распространению в них БГСА и проникновению их в кровоток;

• С5а пептидаза – фермент, разрушающий компонент комплемента С5а, что позволяет бактерии избежать фагоцитоза.

Также БГСА обладает экстрацеллюлярными факторами патогенности, так называемыми суперантигенами (стрептококковые пирогенные экзотоксины SpeA, SpeC, SpeH, SpeI, SpeK, SpeL, SpeM и стрептококковый суперантиген (ssa), ассоциированные с профагами, а также SpeF/MF, SpeG, SpeJ, и стрептококковый митогенный экзотоксин SmeZ), которые вызывают массивную активацию Т клеток и в дальнейшем экспрессию цитокинов, оказывающих системный токсический эффект на организм пациента (лихорадка, рвота, диарея, боли в мышцах, сыпь, снижение кровяного давления), и в дальнейшем реализуются в форме скарлатины, стрептококкового токсического шока и некротизирующего фасциита.

Источником БГСА-инфекции всегда является больной человек или бактерионоситель. Длительность периода заражения зависит от выбора терапии, но в среднем составляет до 2–х дней, поскольку активно назначаются антибактериальные препараты. Нельзя забывать о том, что существует длительное бактерионосительство до 1 года и более, которое обеспечивает в коллективе постоянную циркуляцию возбудителя. БГСА передается преимущественно воздушно-капельным путем, также возможны контактно-бытовой и алиментарный пути инфицирования, в этом случае факторами передачи возбудителя становятся грязные руки, предметы обихода, и контаминированная пища. Контактно-бытовым путем чаще передаются кожные формы стрептококковой инфекции (импетиго). Пациенты с импетиго в большинстве случаев становятся глоточными и назальными бактерионосителями БГСА. Восприимчивость к стрептококку очень высокая и иммунитет формируется стойкий, антимикробный и антитоксический.

Заболевания, которые вызывает БГСА, делят на три группы: первичные, вторичные и редко встречающиеся формы.

Первичные формы – стрептококковые поражения ЛОР-органов (тонзиллит, фарингит, отит и др.), кожи (импетиго, эктима), скарлатину, рожу.

Вторичные формы – негнойные заболевания с аутоиммунным механизмом развития (острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит, васкулиты) и токсико-септические заболевания без аутоиммунного механизма, (метатонзиллярный и перитонзиллярный абсцессы, септические осложнения).

Редкие формы – некротические фасциит и миозит, энтерит, очаговые поражения внутренних органов, синдром токсического шока, первичный перитонит, сепсис.

Респираторная БГСА-инфекция представляет большую проблему для врачей всех специальностей в связи с высокой контагиозностью и схожестью клинической картины с острыми вирусными респираторными заболеваниями и тяжелыми последствиями в случае диагностических ошибок и назначением неадекватной терапии. В большинстве случаев в клинической картине ведущими симптомами является лихорадка, боль в горле и отечность миндалин. Для разделения БГСА-тонзиллита, фарингита с другой патологией были предложены шкалы R. Centor и W. McIsaak (табл.1) [4]. Шкала R. Centor учитывает клинические симптомы – лихорадку > 38 °С, отсутствие кашля, увеличение и болезненность шейных лимфоузлов, отечность миндалин и наличие экссудата и не учитывает возраст пациентов, применима только для взрослых пациентов. Шкала W. McIsaak разработана на основе предыдущей, учитывает возраст больных и, соответственно, применима для всех возрастных категорий.

Проведя оценку состояния больного по предложенной шкале, врач получает возможность при первичном осмотре предположить наличие БГСА-инфекции и назначить эмпирическую антибактериальную терапию при отсутствии возможности провести культуральную диагностику или экспресс-тест.

Общие признаки **инвазивной БГСА-инфекции** возникают в течение 48 ч от начала болезни:

• высокая лихорадка;

• выраженные признаки интоксикационного синдрома;

• распространенные эритематозные пятнистые высыпания с десквамацией эпителия;

• падение систолического артериального давления до уровня 90 мм рт. ст. и ниже;

• мультиорганные поражения с вовлечением двух органов и более:

• поражение почек: содержание креатинина у взрослых равно или превышает 2 мг/дл; у детей в 2 раза превышает возрастную норму;

• коагулопатия: количество тромбоцитов равно или менее 100х109/л, удлинение времени внутрисосудистой свертываемости крови, низкое содержание фибриногена и наличие продуктов его распада;

• поражение печени: превышение в 2 раза и более возрастной нормы содержания АЛТ, АСТ и общего билирубина;

• острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);

- некроз мягких тканей.

Инвазивная БСГА-инфекция проходит 4 стадии развития:

1. наличие локализованного очага и бактериемии (при тяжелых формах тонзиллофарингитов и стрептодермий рекомендованы бактериологическое исследование крови);
2. токсинемия;
3. выраженный цитокиновый ответ;
4. поражение внутренних органов, токсический шок, коматозное состояние.

В **диагностике** стрептококковой инфекции, как глоточной, так и кожной, необходимо учитывать эпидемиологический анамнез и соотносить с клинической картиной заболевания, и в обязательном порядке проводить бактериологическое исследование. На наличие БГСА-инфекции должны быть обследованы пациенты со следующей патологией или подозрением на нее:

- скарлатина,
- менингит,
- наружный инфекционный отит,
- острый синусит,
- пневмония,
- инфекции кожи и подкожной клетчатки,
- инфекционный миозит, фасциит,
- синдром токсического шока.

БГСА – инфекция всегда сопровождается повышением титров антител к одному из внеклеточных стрептококковых антигенов – стрептолизину О, дезоксирибонуклеазе В, гиалуронидазе или никотинамид-аденин-динуклеотидазе. Вся серологическая диагностика БГСА основана на диагностике специфического иммунного ответа, т.е. определении титра антител к стрептококковым антигенам. При остром патологическом процессе (острый тонзиллит, острый гломерулонефрит и др.) всегда происходит повышение титра антистрептококковых антител, но повышение титра начинается к концу второй недели и достигает пика к 4-5 неделе от начала заболевания, когда клиническая картина может уже регрессировать. Если определить антитела к трем различным антигенам, в 97% случаев титр хотя бы к одному из них будет повышен. В данном аспекте большую роль играет экспресс-диагностика БГСА-инфекции. На сегодняшний день разработано около 200 тестовых систем для качественного и полуколичественного определения антител в сыворотке крови для быстрой верификации БГСА на основе ИФА, часть из которых демонстрирует очень высокую чувствительность и специфичность, что позволяет их рассматривать во многих случаях в качестве альтернативы бактериологическому исследованию. Активное применение данного метода в практике позволяет дифференцировать вирусную инфекцию от БГСА-инфекции, и, соответственно, не назначать необоснованно системные антибиотики. Наиболее широко используются тест-системы для определения антистрептолизина-О (АСЛ-О). К недостаткам метода можно отнести отсутствие экспресс-тестов для определения антител к другим экстрацеллюлярным антигенам БГСА-инфекции, что не позволяет проводить серодиагностику БГСА-инфекции в комплексе, и снижает ее диагностическую и практическую ценность.

Проводя экспресс диагностику БСГА-инфекции, необходимо помнить о ряде особенностей:

- нормальные значения АСЛ-О варьируют в зависимости от возраста больного, географического положения местности и сезона;
- верхняя граница нормы для АСЛ-О не должна превышать 20-процентный уровень над популяционными данными (в соответствии рекомендациями ВОЗ), полученными от здоровых лиц определенной возрастной группы, проживающих в конкретном регионе с учетом времени года;
- для каждой серии новых исследований в качестве контроля должны быть использованы стандартизованные сыворотки с известным титром АСЛ-О;
- динамическое повышение титров АСЛ-О подтверждает перенесенную СГА-инфекцию;
- отдельные штаммы стрептококка группы А не продуцируют некоторые экстрацеллюлярные продукты, и, следовательно, не будут синтезироваться антитела;
- синтез экстрацеллюлярных продуктов блокируется антибиотиками, вследствие этого у части больных с активной клиникой стрептококковой инфекции не будет определяться повышенный титр антител [3, 7].

Для качественного и количественного определения ДНК возбудителя применяется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). В Российской Федерации на сегодняшний день доступен большой спектр сертифицированных ПЦР-тест-систем. Материалом для проведения ПЦР служат пробы ДНК, выделенные из слюны, мазков из ротоглотки, смывов из бронхов, мокроты, плевральной жидкости, крови, биоптатов, синовиальной жидкости, раневого отделяемого, спинномозговой жидкости (ликвора), мочи.

Бактериологическое, культуральное исследование является «золотым стандартом» выявления БГСА-инфекции. Ключевую роль в данном исследовании играет правильная техника забора биологического материала. Отбор проб из ротоглотки следует проводить натощак до утреннего туалета полости рта. Мазок берется с помощью ватного тампона, не обладающего бактерицидной активностью, с поверхности миндалин и задней стенки глотки, не прикасаясь к языку, зубам и другим участкам слизистой. Пробы из носа получают путем введения ватного тампона на глубину 1-2 см в каждую ноздрю и трения о слизистую носа. Материал не должен отбираться у пациентов, находящихся уже на антибактериальной терапии. Отобранные пробы в сжатые сроки должны быть транспортированы в сертифицированную лабораторию при комнатной температуре. В том случае, если время от забора проб до по-

Табл. 1

Шкала McIsaac для диагностики БГСА тонзиллита/фарингита (в модификации)

Критерии	Оценка
Температура тела > 38 °С	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст, лет	
Младше 15	1
15-44	0
45 и более	–1

Алгоритм назначения антибактериальной терапии (АБТ) при отсутствии условий для микробиологического исследования: 0-1 балл — АБТ не показана; 2 балла — АБТ по усмотрению врача; 3-5 баллов — АБТ.

сева составляет не более двух часов, транспортные среды не используют и помещают ватный тампон в стерильную пробирку. Если период времени до посева материала составляет более двух часов, необходимо использовать транспортную среду Стюарта (хранение в транспортной среде не должно составлять более 24 ч) или метод «полоски фильтровальной бумаги» [5].

К недостаткам метода можно отнести:

- сроки выполнения исследования (от 2 до 3 суток);
- необходимость наличия специализированной микробиологической лаборатории;
- трудности, связанные с забором и транспортировкой биологического материала.

Недостатки метода приводят к очень редкому его использованию в общеврачебной практике, и он замещается «профилактическим» назначением антибактериальных препаратов.

Альтернативой культуральному методу могут служить экспресс-тесты, основанные на иммунохроматографическом методе определения возбудителя и позволяющие определить БГСА непосредственно в мазке. Преимуществом их является высокая специфичность и чувствительность, а также кратчайшие сроки проведения исследования – 5-7 мин. С 2010 г. в Российской Федерации зарегистрирован иммунохроматографический экспресс-тест, работающий по сэндвич-принципу, STREPTATEST (DECTRA PHARM, Франция). Чувствительность теста составляет 97% (96% ДИ 91-99%), специфичность – 95% (96 ДИ 92-97%), положительное прогнозируемое значение теста – 86% (96 ДИ 79-91%), отрицательное – 99% (96% ДИ 97-100%) по сравнению с культуральным исследованием [6]. Практическая значимость экспресс-теста заключается в оценке распространенности БСГА-инфекции, дифференциальной диагностике тонзиллитов/фарингитов вирусной и стрептококковой этиологии, что позволяет своевременно и адекватно назначать этиотропное лечение, уменьшает экономические затраты на оказание медицинской помощи. Экспресс-тесты II-го и III-го поколений должны использоваться в качестве ранней диагностики всех случаев тонзиллитов и фарингитов, а также при выявлении вспышек заболеваемости, предположительно вызванной БГСА-инфекцией в организованных коллективах. В случае не диагностированного вовремя возбудителя, даже при спонтанном купировании клиники, возможно развитие вторичных форм БГСА-инфекции как гнойных процессов (паратонзиллярные, ретро- и парафарингеальные абсцессы), а также иммуноопосредованных заболеваний (острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый реактивный артрит, синдром стрептококкового токсического шока, синдром PANDAS, постстрептококковый гломерулонефрит).

Многообразие осложнений и вторичных форм БГСА-инфекции диктует нам сконцентрировать наше внимание на проведение своевременной, ранней и активной диагностики возбудителя, предотвращение вспышек заболеваний в организованных коллективах и назначение рациональной антибиотикотерапии. Будущие и настоящие исследования в области диагностики и лечения острой БГСА-инфекции ориентированы на усовершенствование экспресс-тестов, с целью дифференцирования острой инфекции и носительства, изучение эффективных коротких режимов терапии болезни, а также создание эффективной вакцины против БГСА.

Литература

1. *Аксенова А.В., Абельдяев Д.В., Глушкова Е.В. /Эпидемиологические аспекты стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в Российской Федерации на современном этапе // Клиницист 2020; 14(1-2): 14-23.*
2. *Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции Клинические рекомендации. – М: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013-41 с.*
3. *Б. С. Белов /А-стрептококковые инфекции глотки: диагностика и рациональная антибиотикотерапия // Антибиотики и химиотерапия – 2018, 63; 7-8 С.68 -75*
4. *McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E. /The validity of a sore throat score in family practice // CMAJ – 2000; 163 (7): 811-815.*
5. *П.В. Отвагин, Н.С. Соколов. /Диагностика инфекций, вызванных стрептококками группы А // Клин микробиол антимикроб химиотер – 2011 – Том 13 – № 3 – С.223 -230Д.А. Жарков, 6. А.А. Кузин, С.А. Свистунов, и соавт. / Экспресс-диагностика стрептококковых тонзиллитов в эпидемиологической практике// Журнал инфектологии – 2017 – Том 9 – № 4 – С. 102-108.*
6. *Белов БС, Кузьмина НН, Медынцева АГ. Профилактика острой ревматической лихорадки: современные аспекты // Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):403-408.*

В помощь практическому врачу

Базисная медикаментозная реабилитация больных с COVID-поражением лёгких на амбулаторном этапе

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

Basic drug rehabilitation of patients with COVID lung disease at the outpatient stage

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

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

Ключевые слова: COVID-поражение лёгких, реабилитация, глюкокортикоиды, антикоагулянты.

Резюме

Базисная медикаментозная реабилитация больных с COVID-поражением лёгких на амбулаторном этапе

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

Ведение больных COVID-19 с поражением легким представляет собой комплексную программу. В практической деятельности при выписке больных из стационара наблюдаются факты преждевременного трактования существующих (остаточных) изменений в паренхиме легких как проявлений легочного фиброза, что безосновательно минимизирует противовоспалительную и антикоагулянтную терапию. С целью совершенствования базисной медикаментозной реабилитации больных, перенесших острую и подострую фазы COVID-поражения лёгких, рекомендуется применение таблетированного глюкокортикоида и перорального антикоагулянта до полной ликвидации признаков острых воспалительных изменений – «матового стекла» и консолидации – по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, а также устранения признаков тромбогеморрагических изменений в ткани легкого, что будет выступать и методом профилактики фиброзных изменений в лёгких. Показанием к проведению контрольной компьютерной томограммы высокого разрешения и критерием прекращения приема выше указанных лекарственных средств являются нормальные параметры С-реактивного белка, Д-димера и ферритина.

Ключевые слова: COVID-поражение лёгких, реабилитация, глюкокортикоиды, антикоагулянты

Килесса Владимир Владимирович *– доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского». Контактная информация: г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, E-mail: Corpulmo@yandex.ru*

Жукова Наталья Валерьевна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь*

Шкадова Марина Геннадьевна *– ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь*

Костюкова Елена Андреевна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь*

Abstract

Basic drug rehabilitation of patients with COVID lung disease at the outpatient stage

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

The management of Covid-19 patients with lung involvement is a comprehensive program. In practice, when patients are discharged from the hospital, there are facts of premature interpretation of existing (residual) changes in the lung parenchyma as manifestations of pulmonary fibrosis, which unreasonably minimizes anti-inflammatory and anticoagulant therapy. In order to improve the basic drug rehabilitation of patients who have undergone acute and subacute phases of Covid lung injury, it is recommended to use a tableted glucocorticoid and an oral anticoagulant until the signs of acute inflammatory changes – «ground glass» are completely eliminated and consolidation – according to computed tomography of the chest organs, and elimination of signs of thrombohemorrhagic changes in the lung tissue, which will also act as a method of preventing fibrotic changes in the lungs. The indication for a control high-resolution computed tomogram and the criterion for stopping the intake of the above drugs are normal parameters of C-reactive protein, D-dimer and ferritin.

Key words: Covid lung disease, rehabilitation, glucocorticoids, anticoagulants.

В 2019-2021 гг XXI века разразилась пандемия новой коронавирусной инфекции, которой было дано обозначение COVID-19, по причине начала пандемии в 2019 году. Несомненно, вакцинация от новой коронавирусной инфекции (COVID-19) значительно приблизит нас к состоянию «коллективного иммунитета», но не исключит возникновение отдельных случаев заболевания в будущем. Сегодня в лечении COVID-поражения лёгких достигнуты весьма впечатляющие результаты, но остаётся открытым вопрос, что следует в первую очередь принимать пациенту после его выписки из стационара. Речь идет о том, как долго принимать глюкокортикостероид (ГКС) и антикоагулянт, если сохраняются изменения в лёгких по типу «матовое стекло», консолидация, которая порой оценивается как легочной фиброз. Рекомендации по реабилитации (rehabilitation от лат. re – вновь, habilis – удобный, приспособленный) больных, перенесших COVID – поражение лёгких, главным образом, основаны на использовании лечебной физкультуры, физиотерапии, санаторно-курортного лечения. Основу же медикаментозной реабилитации составляет ингаляционное применение β_2-агониста длительного действия и антихолинергического средства, что правомочно при бронхиальной обструкции [1, 2].

Клиническая, рентгенологическая и лабораторная картина COVID-поражения лёгких отлична от иной вирусной и тем более бактериальной, не только глубиной морфологических и функциональных расстройств, но и длительностью её течения, часто далеко выходящей за рамки 21 суточного, привычного нам, срока лечения пневмонии. Как известно, такая пневмония трактуется как «затяжная» и базисным препаратом её лечения является перорально принимаемый ГКС.

Сегодня принято считать, что вирус COVID-19 одномоментно поражает: альвеолоциты, что приводит к диффузному альвеолярному повреждению, альвеолярная фаза которого длится от 4-х до 37 суток [3], эндотелий кровеносных сосудов малого круга кровообращения, что обусловливает развитие ангиогенного отёка лёгкого [11] с тромбогеморрагическим синдромом в микроциркуляторном русле и тромбообразованием в артериях и венах.

В развитии заболевания описаны 3 этапа: этап инвазии (носоглотка, ЖКТ), этап генерализации вирусемии, этап полиорганной недостаточности [4]. Для выздоравливающих пациентов необходимо обозначить и 4 этап – этап реабилитации, который может продолжаться длительно.

Если механизм проникновения вируса в организм человека объясняется наличием у вирусных частиц рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту-2, который расположен на люминальной поверхности эпителиоцитов, эндотелиоцитов, моноцитах и макрофагах [5, 6, 7], то как объяснить «генерализацию», подразумевающую размножение вирусов? Вирус SARS-COV-2 – одноцепочечный РНК-содержащий вирус [4]. Известно, что молекулы РНК имеют тенденцию к образованию двунитчатых участков с Уотсон-Криковскими парами нуклеотидов, связывая друг с другом отдельные фрагменты молекулы (вторичная структура РНК). В основе этого феномена лежит принцип самоорганизации одноцепочечной РНК [8]. Логично предположить, что вирусные частицы используют РНК эпителиальных и эндотелиальных клеток, моноцитов и макрофагов для самовоспроизведения вирусных частиц, что, в свою очередь, приводит к цитолизу клеточных элементов, с развитием аутоиммунного компонента воспалительного процесса; ведь еще в 1899 г. И.И. Мечников [9] констатировал, что в животном организме антитела образуются не только при внедрении инфекции, но и при резорбции собственных повреждённых клеток.

Этап полиорганной недостаточности развивается следствие системного васкулита, гипоксической

и циркуляторной гипоксии тканей, некроза эпителия почечных канальцев и т.д.

Под этапом реабилитации следует понимать комплекс мер восстановления после ликвидации острых явлений, устранения угрозы жизни пациента.

Для того, чтобы представить необходимость базисной медикаментозной реабилитации, прежде всего следует обратиться к патологоанатомической картине заболевания. Так, по данным исследований [3], у умерших наблюдается уплотнение одного или обоих лёгких, увеличение их массы, слизистая оболочка трахеи и бронхов имеет серо-розовый цвет, иногда с небольшим количеством жидкого бурого секрета. При гистологическом исследовании материала, авторы наблюдали десквамацию бронхиального и бронхиолярного эпителия, внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны в части альвеол, в просвете альвеол скопления альвеолярных макрофагов, моноцитов, гигантских многоядерных уродливых клеток альвеолярного эпителия. Стенки альвеол инфильтрированы CD4+Т-лимфоцитами, продолжительность жизни которых составляет 4-х до 6 месяцев [10], являющихся мощным источником цитокинов с десквамацией альвеолоцитов I и II типов, пролиферацией альвеолоцитов II типа, с расширением капилляров межальвеолярных перегородок с лимфоидно-моноцитарной инфильтрацией их стенок. Выявлены фибриновые (гиалиновые) обтурирующие тромбы в просветах капилляров, артериол и венул в сочетании с внутриальвеолярными кровоизлияниями. Описаны участки организующей пневмонии и интерстициального фиброза.

Вирусные частицы были обнаружены в эпителии бронхов и цитоплазме альвеолоцитов II типа. В капиллярах межальвеолярных перегородок во всех случаях обнаруживались мегакариоциты. Как известно [11], из одного мегакариоцита образуется порядка 3.000-4.000 тысяч кровяных пластинок. В экссудативную фазу обнаруживался внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны, полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и ветвей легочной артерии и вен в большом числе случаев со сладжами эритроцитов, фибриновыми и организующимися тромбами, очагами периваскулярных кровоизлияний. В фазу пролиферации диффузного альвеолярного повреждения в просветах альвеол обнаруживали фибрин разной степени зрелости, полиповидную грануляционную ткань в виде мелких фрагментов, поля организующей пневмонии со щелевидными структурами, выстланными кубическим или метаплазированным эпителием.

У части умерших определяли интерстициальное воспаление, с утолщением и отеком межальвеолярных перегородок, периваскулярно обнаруживали отёчную миксоидную ткань. Авторы обращают внимание на существенный факт, что фаза альвеолярного повреждения не коррелирует с продолжительностью заболевания, описанного в медицинских документах.

В лёгких у выживших, выздоравливающих пациентов наблюдается то же самое. Как ответить на вопрос, как долго продолжать приём ГКС и антикоагулянта? Прежде всего, следует ориентироваться на данные компьютерной томограммы высокого разрешения. Так, особое значение имеет компьютерная томография в диагностике альвеолитов, имеющих склонность к длительному течению с переходом в хронический неспецифический процесс [12]. Разрастание соединительной ткани часто происходит при недолеченном воспалении и приводит к необратимым изменениям интерстиция. Инфильтрация имеет характерный «губчатый» вид или описывается как «матовое стекло» или «консолидация» [14]. Поражение лёгких при COVID носит, прежде всего, тип интерстициального поражения.

В клинических рекомендациях [13] сказано, что рубрика «Идиопатические интерстициальные пневмонии» включает в себя:

- диффузное альвеолярное повреждение;
- десквамативную интерстициальную пневмонию;
- идиопатический легочной фиброз;
- криптогенную организующую пневмонию;
- лимфоидную интерстициальную пневмонию;
- организующую пневмонию;
- острую фибринозную и организующую пневмонию;
- пневмопаренхиматозный фиброэлазтоз.

Используемые в настоящее время в клинической и морфологической практике рубрики «идиопатические интерстициальные пневмонии» или «идиопатический легочной фиброз», включают в себя как острые, так и хронические формы болезни.

С учётом описанной выше морфологической картины изменений в лёгких при Covid-19, становится очевидным, что при COVID-поражении лёгких наблюдаются одномоментно признаки практически всех вариантов альвеолитов, лишь с одной поправкой, что при лимфоидной интерстициальной пневмонии описана инфильтрация межальвеолярных перегородок В-лимфоцитами, тогда как при COVID-поражении – CD4+Т-лимфоцитами. Но остаётся твёрдая уверенность в том, что COVID-поражение лёгких является вариантом неспецифической вирусной пневмонии, следовательно, в вопросах медикаментозной реабилитации следует исходить из этого факта.

В своё время, в клиническом трактовании «фиброзирующего альвеолита» [14], прежде всего, исходили из представления о существовании острой интерстициальной пневмонии, с продолжительностью не более 3-х недель и идиопатического лёгочного фиброза, диагноз которого выставляется, как правило, после 6 месяцев от первоначального альвеолярного повреждения.

Критериями острого альвеолита являются: КТ–картина «матового стекла», узелковых уплотнений. Для лёгочного фиброза характерны: тракционные бронхоэктазы, сотовые изменения в лёгких, пре-

имущественно субплеврально, в нижних отделах, нерегулярные линейные тени. В рекомендациях [14] указано, что базисными средствами лечения данной патологии в острую фазу являются ГКС и цитостатики. Очевидно, что зная этиологию альвеолита, будет не уместным использовать термин «идиопатический» (idiopathic – термин, используемый применительно к заболеванию, которое вызвано неустановленной причиной), а, пожалуй, будет корректно характеризовать патологию как острый COVID-альвеолит, COVID-легочной фиброз (> 6мес.), подострый COVID-альвеолит (от 3х недель до 6 месяцев). Если сохраняются «острые» признаки болезни – матовое стекло», консолидация, то нет оснований торопиться с диагнозом «легочной фиброз» и прекращать противовоспалительную терапию.

Глюкокортикостероиды обеспечивают мощный противовоспалительный эффект. Со стороны эндотелиальных клеток угнетают экспрессию антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости, клеточных молекул адгезии (ICAM-1, ELAM-1, Е-селектин), провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли, ИЛ-6, ИЛ-1, циклооксигеназы 2, рецепторов эндотелина, стабилизируют сосудистую проницаемость. Со стороны фибробластов подавляют их пролиферацию и синтез белка, ингибируют синтез ИЛ-6, ИЛ-8, подавляют синтез металлопротеиназ (стромелизин, коллагеназа) [15].

Поэтому первостепенной задачей будет ликвидация не только острых, но и подострых затяжных воспалительных изменений в лёгких, что осуществляется, в первую очередь, с помощью базисного противовоспалительного средства глюкокортикостероида, минимальная терапевтически эффективная доза, как известно, для преднизолона составляет 15 мг в сутки, для метилпреднизолона – 12 мг в сутки. Препарат принимается перорально.

В современных рекомендациях по диагностике и лечению идиопатического легочного фиброза не рекомендуется применять глюкокортикостероиды, варфарин [16]. С этим трудно не согласиться, если речь идет исключительно о фиброзе легких. Но как быть с острым интерстициальным его повреждением, имеющим затяжной подострый характер течения?

Учитывая тот факт, что васкулит и тромбогеморрагический синдром в сосудах малого круга кровообращения – второй облигатный компонент болезни, то необходимо и применение перорального антикоагулянта. Кроме того, антикоагулянт угнетает развитие фибробластов и коллагеновых волокон, т.к. фибрин является основой для формирования соединительнотканных рубцов [17]. В свою очередь, воспалительный процесс лежит в основе фибринообразования [18].

Таким образом, при Covid-поражении лёгких необходимо применение глюкокортикоида и антикоагулянта до полной ликвидации изменений – «матового стекла» и консолидации с целью профилактики фиброзных изменений в лёгких. Сигналом к проведению контрольной томографии высокого разрешения будут служить нормальные цифры СРБ, ферритина и D-димера.

Литература

1. *Временные методические рекомендации (медицинская реабилитация при оказании специализированной медицинской помощи пациентам с COVID-19). Версия 10 от 08.02.2021 г. С.106-107.*

2. *Временные методические рекомендации (медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции Covid-19). Версия 1 от 11.07.2020 – С.35.*

3. *Самсонова М.В., Черняев А.А., Омарова Ж.Р., и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. Пульмонология. 2020;30(5):519-532. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532*

4. *Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез Covid-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легких – вариантом ангиогенного отека легких// Вестник Российской академии медицинских наук.- 2020.- т.75. №2 – С.115-117.*

5. *Roujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xuejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565-574. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8*

6. *Wei Cao, Taisheng Li. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. Cell Res. 2020;30(5):367-369. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0327-4*

7. *Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-80.e8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052*

8. *Гультяев А.П., Монаков Ю.Н. Метод построения вторичной структуры РНК на основе принципов самоорганизации// Биополимеры и клетка.- 1990.- №6.*

9. *Мечников П.П. цит. по Струков А.П., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. Медгиз.- 1963.- 322 с.*

10. *Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М., «Медицина», 1981. – 312 с.*

11. *Тимербаев В.Н. Кровяные пластинки и их роль в гемостазе// Казанский медицинский журнал. – 1972.- №3.- С.73-79.*

12. *Позмогов А.П., Терновой С.К., Бабий Я.С., Лепехин Н.М. Томография грудной клетки. Киев «Здоров'я» – 1992-287 с.*

13. *Новая классификация идиопатических интерстициальных пневмоний: совместный документ Американского торакального и Европейского респираторного обществ//Пульмонология, 2013.- №5.- С.9-24.*

14. *Пульмонология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа. – 2014.- 782 с.*

15. *Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Дыдыкина И.С., Насонов Е.Л. Глюкокортикостероиды в терапии системной красной волчанки// Клиницист. – 2013. – №3-4.- С-14-26.*

16. *Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419*

17. *Швец В.Я., Панхасис Е.В. Антикоагулянты и регенерация//Казанский медицинский журнал. 1968.- №6.- С.70-72.*

18. *Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. Киев. «Здоров'я».- 1993. – 362 с.*

В помощь практическому врачу

Кардиохирургическое вмешательство как возможная причина поражения перикарда

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова, С.С. Халилова

Cardiac surgery as a possible cause of pericardial damage

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova, S.S. Halilova

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

Ключевые слова: посткардиотомический синдром, диагностика, лечение

Резюме

Кардиохирургическое вмешательство как возможная причина поражения перикарда

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова, С.С. Халилова

Значительное увеличение частоты выполнения различных кардиохирургических вмешательств привело к росту количества пациентов, имеющих синдром повреждения сердца с развитием признаков аутоиммунного перикардита. Данное состояние определяется как посткардиотомический синдром – аутоиммунный процесс в результате хирургической травмы сердца и перикарда. Тактика диагностики и лечения посткардиотомического синдрома подробно обсуждается в Клинических рекомендациях 2020 г., разработанных Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов Российской Федерации. Критериями постановки диагноза являются лихорадка, шум трения плевры или перикарда, боль в грудной клетке, наличие жидкости в полости перикарда или плевральной полости с повышенным уровнем С-реактивного белка. Посткардиотомический синдром наблюдается у 8,9-40% пациентов, перенесших открытое кардиохирургическое вмешательство, и развивается в среднем через 3-4 недели после него.

В лечении посткардиотомического синдрома требуется ограничение физической активности до

Жукова Наталья Валериевна, *Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru*

Ицкова Елена Анатольевна, *Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru*

Костюкова Елена Андреевна, *Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru*

Крючкова Ольга Николаевна, *Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, Corpulmo@yandex.ru*

Лутай Юлия Александровна,, *ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru*

Турна Эльвира Юсуфовна, *ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Халилова С.С. студентка *6 курса 1 медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Suzanna9867@gmail.com*

наступления регресса клинических проявлений, нормализации уровня С-реактивного белка и показателей ЭКГ и ЭхоКГ. Подходы к медикаментозной терапии посткардиотомического синдрома базируются на рекомендациях по лечению острого перикардита. В качестве противовоспалительных препаратов рекомендуются ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, глюкокортикостероиды. При выраженном количестве экссудата, рефрактерном к противовоспалительной терапии, и угрозе тампонады показано выполнение перикардиоцентеза. Пациентам, перенесшим операцию перикардэктомии, показано проведение кардиологической реабилитации в санатории кардиологического профиля.

Ключевые слова: посткардиотомический синдром, диагностика, лечение

Abstract

Cardiac surgery as a possible cause of pericardial damage

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova, S.S. Halilova

A significant increase in the frequency of performing various cardiac surgeries has led to an increase in the number of patients with heart damage syndrome with the development of signs of autoimmune pericarditis. This condition is defined as postcardiotomy syndrome is autoimmune process as a result of surgical trauma to the heart and pericardium. The tactics of diagnosis and treatment of postcardiotomy syndrome are discussed in detail in the 2020 Clinical Guidelines developed by the Association of Cardiovascular Surgeons of the Russian Federation. The criteria for making a diagnosis are fever, pleural or pericardial rubbing, chest pain, fluid in the pericardial or pleural cavity with an increased level of C-reactive protein. Postcardiotomy syndrome is observed in 8.9-40% of patients who underwent open cardiac surgery and develops on average 3-4 weeks after it.

In the treatment of postcardiotomy syndrome, limitation of physical activity is required until the onset of regression of clinical manifestations, normalization of the level of C-reactive protein and ECG and echocardiography. Approaches to drug therapy of postcardiotomy syndrome are based on recommendations for the treatment of acute pericarditis. As anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, ibuprofen, glucocorticosteroids are recommended. With a pronounced amount of exudate refractory to anti-inflammatory therapy and the threat of tamponade, pericardiocentesis is indicated. Patients who have undergone pericardectomy surgery are shown cardiac rehabilitation in a cardiological sanatorium.

Key words: postcardiotomy syndrome, diagnosis, treatment

Значительное увеличение частоты выполнения различных кардиохирургических вмешательств привело к росту количества пациентов, имеющих синдром повреждения сердца с развитием признаков аутоиммунного перикардита. Данное состояние определяется как посткардиотомический синдром – аутоиммунный процесс в результате хирургической травмы сердца и перикарда [1]. По своему патогенезу он близок к другим вариантам аутоиммунного повреждения перикарда, которые определяют в общую группу «Синдромов поврежденного сердца». В данную группу входят также постинфарктный перикардит или синдром Дресслера, который обусловлен аутоиммунным процессом в результате некроза миокарда и посттравматический перикардит, который обусловлен травмой грудной клетки или сердца или возможными ятрогенными инвазивными вмешательствами [2].

Тактика диагностики и лечения посткардиотомического синдрома подробно обсуждается в Клинических рекомендациях 2020 г. с аналогичным названием, разработанных Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов Российской Федерации и утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации [3]. Посткардиотомический синдром может развиться после открытого кардиохирургического вмешательства, представляет собой воспалительный процесс аутоиммунного характера, который может проявляться лихорадкой; шумом трения плевры или перикарда; болью в грудной клетке, характерной для перикардита или плеврита; наличием жидкости в полости перикарда или плевральной полости с повышенным уровнем С-реактивного белка. Для постановки диагноза достаточно двух из этих критериев. Отличительным клиническим признаком посткардиотомического синдрома является вовлечение в процесс перикарда и плевры, а также инфильтрация легких, что не наблюдается при перикардитах другой этиологии [3,4]. Посткардиотомический синдром наблюдается у 8,9-40% пациентов, перенесших открытое кардиохирургическое вмешательство, и развивается в среднем через 3-4 недели после него, что говорит об актуальности клинических рекомендаций не только для сердечно-сосудистых хирургов, но и для кардиологов, терапевтов и семейных врачей [5].

Этиология посткардиотомического синдрома в настоящее время по-прежнему обсуждается. Ведущей теорией этиопатогенеза является неадекватный иммунный ответ на хирургическую травму, что подтверждается эффективностью традицион-

ных для аутоиммунного воспаления препаратов и наличием латентного периода до манифестации клинических проявлений. В тоже время описаны случаи посткардиотомического синдрома у больных с иммуносупрессией, обсуждается также роль интраоперационной инфекции в его развитии. Повышает риск развития данного синдрома гемотрансфузия, в то же время у пациентов с сахарным диабетом, особенно получающих терапию метформином, он выявляется реже [6].

При постановке диагноза у пациента с подозрением на посткардиотомический синдром учитываются характерные для него клинические критерии, наличие в анамнезе предшествующего открытого кардиохирургического вмешательства давностью 3-4 недели. При физикальном обследовании могут наблюдаться такие патогномоничные симптомы, как шум трения перикарда и / или плевры, глухие сердечные тоны, ослабление дыхания; венозный пульс на яремных венах; ослабление пульса и тахикардия; отеки нижних конечностей и гепатомегалия [2, 3]. Пациентам рекомендуется с целью выявления жидкости в полости плевры и перикарда, утолщения листков перикарда и плевры, инфильтративных теней в легких проведение рентгенографии грудной клетки, эхокардиографии и при сомнительных результатах последних, КТ или МРТ легких и средостения. ЭКГ позволяет выявить изменения, характерные для острого перикардита – распространенную элевацию сегмента ST, нарушения проводимости, снижение вольтажа. Для подтверждения воспалительного процесса рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка.

В лечении посткардиотомического синдрома требуется ограничение физической активности до наступления регресса клинических проявлений, нормализации уровня С-реактивного белка и показателей ЭКГ и ЭхоКГ. Подходы к медикаментозной терапии посткардиотомического синдрома базируются на рекомендациях по лечению острого перикардита. В качестве противовоспалительных препаратов рекомендуются ацетилсалициловая кислота в дозировке 750-1000 мг каждые 8 часов продолжительностью 1-2 недели, ибупрофен 600 мг каждые 8 часов – 1-2 недели с гастропротекцией. При их неэффективности показано применение глюкокортикостероидов – преднизолон 0,2-0,5 мг/кг/сутки или эквивалент до регресса симптомов и нормализации С-реактивного белка [2,3,7].

При выраженном количестве экссудата, рефрактерном к противовоспалительной терапии, и угрозе тампонады показано выполнение перикардиоцентеза. При рецидиве посткардиотомического синдрома, который может наблюдаться после манифистации в сроках до 30 месяцев, показано проведение перикардэктомии [8].

Иное лечение предусматривает адекватную премедикацию с использованием транквилизаторов и нейролептиков. В послеоперационном периоде рекомендуется обезболивание с применением в первые сутки тримепередина, морфина, фентанила, в дальнейшем НПВ – препаратов. Для профилактики посткардиотомического синдрома рекомендуется в послеоперационном периоде назначение диклофенака [9, 10].

Пациентам, перенесшим операцию перикардэктомии, показано проведение кардиологической реабилитации в санатории кардиологического профиля или реабилитационном центре по методикам, аналогичным для пациентов после кардиохирургической коррекции пороков сердца. Длительность периода реабилитации с возможностью восстановления трудоспособности достигает 3 месяцев [3]. Диспансерное наблюдение предполагает консультацию врача-кардиолога каждые 6-12 месяцев с проведением ЭхоКГ с целью своевременного выявления признаков формирования констриктивного перикардита [2, 3].

Прогноз пациентов с посткардиотомическим синдромом в большинстве случаев благоприятный. Частота развития тампонады сердца составляет менее 2% случаев, частота рецидивов посткардиотомического синдрома около 4% случаев [6, 12].

Литература

1. *Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Spodick DH, Alder Y. Postpericardiotomy syndrome: a proposal for diagnostic criteria. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2013;14:351-353.*

2. *Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baron-Esquivias G, Bogaert J et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015; 36: 2921-64.*

3. *Посткардиотомический синдром. Клинические рекомендации 2020 г. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Доступно https://racvs.ru/clinic/files/2020/postcardiotomy_syndrome.pdf*

4. *Imazio M, Trinchero R, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, Ferrua S, Maestroni S, Zingarelli E, Barosi A, Simon C, Sansone F, Patrini D, Vitali E, Ferrazzi P, Spodick DH, Adler Y; COPPS Investigators. Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Heart. J 2010; 31:2749-2754.*

5. *Lehto, J., Gunn, J., Karjalainen, P., Airaksinen, J., and Kiviniemi, T. Incidence and risk factors of postpericardiotomy syndrome requiring medical attention: The Finland postpericardiotomy syndrome study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015; 149: 1324-1329.*

6. *Imazio M, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, Ferrua S, Maestroni S, Barosi A, Simon C, Ferrazzi P, Belli R, Trinchero R, Spodick D, Adler Y. Contemporary features, risk factors, and prognosis of the postpericardiotomy syndrome. Am J Cardiol. 2011; 108: 1183-1187.*

7. *Ristic´ AD, Imazio M, Adler Y, Anastasakis A, Badano LP, Brucato A, Caforio AL, Dubourg O, Elliott P, Gimeno J, Helio T, Klingel K, Linhart A, Maisch B, Mayosi B, Mogensen J, Pinto Y, Seggewiss H, Seferovic´ PM, Tavazzi L, Tomkowski W, Charron P. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart. J 2014;35:2279-2284.*

8. *Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. Eur Heart J. 2013;34:1186-1197.*

9. *Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Мумладзе К.В., Никулкина Е.С. Под ред. Л.А.Бокерия. Протоколы анестезиологического обеспечения рентгенэндоваскулярных и диагностических процедур, выполняемых у кардиохирургических пациентов различных возрастных групп. Методические рекомендации. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2018.*

10. *Бунятян А.А., Анестезиология: национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 656 с. – ISBN 978-5-9704-3953-1 – Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ ISBN 9785970439531.html, стр. 578-625.*

11. *Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients*

with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the 21 management of patients with valvular heart disease). J Am Coll Cardiol 2008;52:e1-142. (http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamahpublic/@wcm/@sop/documents/downloadable/).

12. Imazio M, Brucato A, Markel G, Cemin R, Trinchero R, Spodick DH, Adler Y. Metaanalysis of randomized trials focusing on prevention of the post-pericardiotomy syndrome. Am J Cardiol 2011; 108: 575-579.

В помощь практическому врачу

Этапы медицинской респираторной реабилитации при COVID-19

М.Г. Шкадова, В.В. Килесса, Н.В. Жукова, И.Г. Ульченко, Е.И. Григоренко

Stages of medical respiratory rehabilitation for COVID-19

M.G. Shkadova, V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, I.G. Ulchenko, E.I. Grigorenko.

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

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, пневмония, легочная реабилитация

Резюме

Этапы медицинской респираторной реабилитации при COVID-19

М.Г. Шкадова, В.В. Килесса, Н.В. Жукова, И.Г. Ульченко, Е.И. Григоренко

В настоящей работе освещены современные методы реабилитации больных, перенесших COVID-19. Убедительно представлена необходимость масштабности реабилитационных мероприятий, реабилитации респираторной, мышечной, неврологической, психологической, когнитивных функций, нутритивного статуса, устранения коморбидных нарушений.

Масштабные реабилитационные мероприятия необходимы на всех этапах лечения – в реанимационном отделении, в терапевтическом (пульмонологическом) отделении, на амбулаторном этапе наблюдения, с целью максимально возможного восстановления умственного и физического состояния пациента, которое было у него до заболевания.

Индивидуально обоснованная и рационально подобранная медицинская реабилитация в постковидный период выступает как лечебный фактор, способствующий нормализации общих физиологических параметров организма (состояния дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и иммунной систем), физическому и интеллектуальному развитию, коррекции двигательных функций и улучшению настроения, сна и аппетита у пациента, перенесшего коронавирусную инфекцию.

Таким образом, комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на полное или частичное восстановление функциональных расстройств у пациента с коронавирусной инфекцией, позволяет предупредить развитие инвалидности, улучшить качество жизни и сохранить работоспособность пациента и его интеграцию в общество.

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, пневмония, легочная реабилитация

Григоренко Елена Ивановна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» e-mail: egrigorenko@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Жукова Наталья Валериевна, *Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru*

Килесса Владимир Владимирович, *Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru*

Ульченко Ирина Григорьевна *– кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». medfarmservice_simf@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Шкадова Марина Геннадьевна, *Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru*

Abstract

Stages of medical respiratory rehabilitation for COVID-19

M.G. Shkadova, V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, I.G. Ulchenko, E.I. Grigorenko.

This paper highlights modern methods of rehabilitation of patients who have undergone COVID-19. The necessity of large-scale rehabilitation measures, rehabilitation of respiratory, muscular, neurological, psychological, cognitive functions, nutritional status, and elimination of comorbid disorders is convincingly presented.

Large-scale rehabilitation measures are necessary at all stages of treatment – in the intensive care unit, in the therapeutic (pulmonology) department, at the outpatient stage of observation, in order to restore as much as possible the mental and physical condition of the patient that he had before the disease.

Individually justified and rationally selected medical rehabilitation in the post-ovoid period acts as a therapeutic factor: it contributes to the normalization of the general physiological parameters of the body (the state of the respiratory, cardiovascular, digestive and immune systems), physical and intellectual development, correction of motor functions and improvement of mood, sleep and appetite in a patient who has suffered a coronavirus infection.

Thus, a set of rehabilitation measures aimed at the complete or partial restoration of functional disorders in a patient with coronavirus infection, allows you to prevent the development of disability, improve the quality of life and maintain the patient's performance and integration into society.

Key words: SARS-CoV-2 infection, pneumonia, pulmonary rehabilitation

Причиной пандемии COVID-19 является новый коронавирус SARS-CoV-2, обладающий высокой инфекционностью и протекающей как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [13, 15].

Инфекции SARS-CoV-2 можно разделить на три следующие фазы клинического течения: виремия, обострение (фаза пневмонии) и прогрессирование или выздоровление [3].

Течение и прогрессирование болезни COVID-19 напоминает SARS по репликации вируса

в нижних дыхательных путях с развитием вторичной виремии, приводящей к поражению органов-мишеней: легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта и периферической сосудистой сети, которые экспрессируют рецептор к АПФ2, приводя к клиническому ухудшению на второй неделе после начала заболевания [13].

По своей клинической и морфологической картине пневмония, вызванная вирусом COVID-19, радикальным образом отличается от бактериальной инфекции. Основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения, повреждения микроциркуляторного русла. Вирус вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол, в результате чего развивается интерстициальный и альвеолярный отек. При этом разрушается сурфактант, что ведет к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается ОРД.С. Патогенез тяжелых форм COVID-19 связан с полиорганной недостаточностью в результате развития «цитокинового шторма» (CSS — cytokine storm syndrome) — системной воспалительной реакции [6]. Вследствие неконтролируемой продукции эндогенных иммуномодуляторов увеличивается концентрация продуцируемых макрофагами провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей альфа (TNFα — tumor necrosis factor), интерлейкина 1-го типа класса β (IL-1β — interleukin-1β), IL-6, IL-8 (он же — CXC-хемокин 8-го типа [CXCL8 — C-X-C motif ligand 8]) [4].

COVID-19 действует как важный триггер для каскада коагуляции. В частности, IL-6 может активировать систему свертывания и подавлять фибринолитическую систему. Вследствие прямого воздействия вируса происходит повреждение эндотелия сосудов легких и периферических сосудов, что также является важным индуктором гиперкоагуляции. При повреждении микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови, могут наблюдаться геморрагические инфаркты, обтурирующие тромбы, нарушающие микроциркуляцию в легких [12].

Серьезным последствием интерстициальной пневмонии COVID-19 является развитие в дальнейшем фиброза легких, требующий длительного периода восстановления и реабилитации [15, 25].

Коронавирус оказывает губительное воздействие не только на легкие, но и на другие органы человека. На начальном этапе заражения вирус проникает в клетки-мишени сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, желудочно–кишечного тракта, мочеполовой системы [11].

Совокупность данных изменений требует особой тактики ведения пациента, подбора индивидуальных программ лечения и реабилитации, направленных на улучшение функциональной системы легких и других органов. Поэтому перед специалистами разного профиля здравоохранения, стоит задача оказание качественной медицинской помощи,

включающей реабилитационные мероприятия после и во время перенесения новой коронавирусной инфекции [8, 18].

В настоящее время Союз реабилитологов России подготовил Временные методические рекомендации, которые базируются на материалах по медицинской реабилитации пациентов с COVID-19 на различных этапах оказания специализированной медицинской помощи, опубликованных специалистами Всемирной организации здравоохранения, анализе отчетов клиник, занимающихся реабилитацией пациентов с COVID-19 в данный момент, а также на результатах клинических исследований, проведенных ранее и посвященных реабилитации пациентов с синдромом последствий интенсивной терапии и ОРДС взрослых некоронавирусной этиологии, нормативно-правовых документах Минздрава России и Роспотребнадзора [2, 3].

Основными направлениями в реабилитации пациентов с COVID-19 являются:

• Реабилитация респираторной функции;
• Реабилитация мышечной дисфункции;
• Реабилитация неврологических, психологических и когнитивных функций;
• Нутритивная реабилитация;
• Реабилитация коморбидных расстройств;
• Медикаментозная реабилитация (профилактика поздних тромбозов и тромбоэмболий,
ускорение разрешения консолидатов в легких).

Программа восстановления подбирается индивидуально в соответствии с установленным Порядком организации медицинской реабилитации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. N 1705н [3].

Медицинская реабилитация осуществляется в зависимости от тяжести состояния пациента в три этапа [5]:

Первый этап медицинской реабилитации

Первый этап медицинской реабилитации осуществляется в острый период течения заболевания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) медицинских организаций по профилю основного заболевания.

При тяжелых формах коронавирусной инфекции возможны следующие осложнения, требующие своевременного интенсивного лечения и длительной реабилитации:

• Острая дыхательная недостаточность (8%) – патологический синдром, который сопровождается выраженным дефицитом кислорода.

• Острый респираторный дистресс-синдром (15-33%) – воспаление легких, несущее угрозу для жизни, которое характеризуется тяжелой гипоксемией и диффузной инфильтрацией.

• Септический шок (4-8%) – осложнение, угрожающее жизни, снижающее перфузию тканей, что сопровождается синдромом полиорганной недостаточности.

• Острая сердечная недостаточность (7-20%) – декомпенсированное нарушение функций миокарда, приводящее к увеличению количества межклеточной жидкости и уменьшению перфузии органов и тканей.

• Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (71%) – неспецифический патологический процесс, для которого характерно образование диссеминированных тромбов, что сочетается с несвертываемостью крови.

• Острая почечная недостаточность (14-53%) – дисфункция, для которой характерно нарушение процессов реабсорбции и фильтрации, что сопровождается ухудшением обменных процессов в организме.

• Кардиомиопатия (33%) – электрическая или механическая дисфункция миокарда, проявляющаяся дилатацией или гипертрофией.

Необходимо учитывать, что пациенты с COVID-19, находясь в ОРИТ на длительной вентиляции легких и наркозе, имеют высокий риск развития последствий интенсивной терапии (ПИТ)- синдрома [20, 22]. Поэтому пациентам важно организовать как можно более раннюю реабилитацию при разрешении острой фазы ОРДС, чтобы предотвратить тяжесть последствий интенсивной терапии и способствовать более быстрому функциональному восстановлению больных [19, 21].

Ранняя реабилитация должна быть предоставлена стационарным пациентам с COVID-19, которые в ней нуждаются, силами мультидисциплинарной реабилитационной бригады (МДБ) [1, 9].

В МДБ должны входить следующие специалисты:

• лечащий врач в зависимости от этапа оказания медицинской помощи по медицинской реабилитации (врач-реаниматолог в ОРИТ, врач-терапевт, врач-пульмонолог в терапевтическом отделении);
• врач-реабилитолог;
• медицинская сестра;
• клинический психолог;
• специалист по двигательной реабилитации/лечебной физкультуре (ЛФК);
• логопед, физиотерапевт, эрготерапевт при необходимости.

Минимально необходимое число специалистов по медицинской реабилитации в ОРИТ составляет одну МДБ на 12 коек; в терапевтическом отделении, стационарном отделении медицинской реабилитации для соматических пациентов — 1 МДБ на 25 коек.

Второй этап медицинской реабилитации

Второй этап медицинской реабилитации осуществляется в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания, при хроническом течении заболевания вне обострения в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центрах, отделениях реабилитации). Целесообразно организовать специализированные отделения второго и третьего этапов медицинской реабилитации в структуре стационара, оказывающего помощь пациентам с COVID-19 [7].

Все пациенты диагнозом COVID-19, получившие помощь в палатах интенсивной терапии, должны быть обследованы для определения показаний к дальнейшей медицинской реабилитации, а при поступлении в реабилитационные центры — обследованы на предмет наличия основных характерных нарушений структур, функций и ограничений активности и участия, а также роли окружающей среды для составления индивидуальной программы медицинской реабилитации.

Критерии для госпитализации в отделение медицинской реабилитации второго этапа для пациентов с COVID-19 в настоящее время следующие [2, 3]:

• пациенты, имеющие реабилитационный потенциал (по оценке МДБ пациент может быть безопасно отлучен от ИВЛ, стабилен по витальным показателям);

• ≥ 7 дней с момента постановки диагноза COVID-19;

• не менее 72 ч без лихорадки и жаропонижающих средств;

• стабильные показатели SpO2;

• клинические и/или рентгенологические доказательства стабильности (по данным компьютерной томографии или ультразвукового исследования легких);

• пациенты с оценкой по шкале реабилитационной маршрутизации 4 и 5 баллов;

• пациенты с оценкой по шкале реабилитационной маршрутизации 3 и 2 балла, нуждающиеся в реабилитации и подходящие по критериям для третьего этапа, но не желающие или не способные получать амбулаторную реабилитацию, в том числе по социальным и эпидемическим причинам;

• пациенты, подписавшие информированное добровольное согласие на стационарное лечение.

В терапевтическом отделении мероприятия по медицинской реабилитации пациентов с COVID-19 должны быть направлены [1,24]:

• на улучшение вентиляции легких, газообмена и бронхиального клиренса;

• повышение общей физической выносливости пациентов (аэробные низкоинтенсивные циклические физические упражнения);

• коррекцию мышечной слабости;

• преодоление стресса (19% пациентов);

• преодоление беспокойства (34% пациентов);

• преодоление депрессии (33% пациентов);

• коррекцию нарушения сна;

• продолжение нутритивной поддержки;

•проведение индивидуально сформированных комплексов медицинской реабилитации, включающих специальные дыхательные упражнения;

• постуральный дренаж;

• мероприятия по активной вертикализации;

• терапию положительным давлением на выдохе и/или механическую инсуффляцию- эксуффляцию;

• психологическую коррекцию;

• уход за пациентом.

Третий этап медицинской реабилитации

Третий этап медицинской реабилитации осуществляется в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания, при хроническом течении заболевания вне обострения в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, специалистов по профилю оказываемой помощи медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, а также выездными бригадами на дому (приказ 1705) [7]. Рекомендуется, на сколько возможно, проводить мероприятия по медицинской реабилитации 3 этапа дистанционно с использованием телемедицинских технологий. Рекомендовано ограничить число процедур, для которых необходимо посещение пациентом поликлиник или стационара дневного пребывания [23].

В Республике Крым создана и развивается реабилитационная служба. Деятельность службы осуществляется на основе Приказа Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. N 788 н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых», который вступил в силу с 01.01.2021 г. Очевидным на современном этапе является создание и широкое применение реабилитационных программ для пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Так, Министерством здравоохранения Республики Крым издан приказ №502 от 24.02.2021 г. « Об оказании медицинской помощи по профилю «Медицинская реабилитация» взрослым пациентам с соматическими заболеваниями, перенесшим новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в стационарных отделениях медицинской реабилитации» [10]. На базе ГАУ РК «Санаторий «Прибой» организована деятельность стационарного отделения медицинской реабилитации (второго этапа) пациентов с соматическими за-

болеваниями, перенесших новую коронавирусную инфекцию и/или внегоспитальную пневмонию на 60 коек, согласно Приказу Министерства здравоохранения Республики Крым № 508 от 24.02.2021 г.

Восстановление после коронавируса предусматривает индивидуальный подбор реабилитационных методик. При этом учитывается клиническое состояние пациента, наличие показаний и возможных противопоказаний к определенным процедурам. Предварительно проводится комплексное диагностическое тестирование. При этом обязательно принимаются во внимание сопутствующие заболевания и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, опорно-двигательного аппарата и пр. При необходимости, в программу дополнительно включается медикаментозная поддержка и психологическая коррекция [3, 17].

Реабилитация респираторной функции

Медицинская реабилитация в условиях круглосуточного отделения медицинской реабилитации (1 этап)

Рекомендуется проводить дыхательные упражнения пациентам с COVID-19, у которых развиваются типичные признаки поражения легких (КТ-паттерны пневмонии, ОРДС – «матовое стекло», зоны консолидации), гиперсекреция слизистой и/или затруднение отхождения мокроты.

Дыхательные упражнения должны быть направлены на усиление эвакуации слизи из легочных альвеол и бронхиол в бронхи более высокого порядка и трахею, чтобы мокрота не скапливалась в базальных сегментах легких. Усилению эвакуации слизи может содействовать: глубокое-медленное дыхание: во время вдоха пациент должен стараться изо всех сил активно двигать диафрагмой. Дыхание должно быть, как можно более глубоким и медленным, чтобы избежать снижения эффективности дыхания, вызванного быстрым поверхностным дыханием. Следует ориентироваться на частоту дыхания на 12-15 раз/мин. Из-за особых патологических факторов вирусной пневмонии следует избегать приостановки дыхания на длительное время, чтобы не увеличивать нагрузку на дыхательную функцию и сердце, а также потребление кислорода. Тренировка выдоха с применением положительного постоянного или прерывистого давления сомкнутыми губами в трубочку.

Не показаны мероприятия респираторной реабилитации при сухом непродуктивном кашле.

Для пациентов с нарушением дренажной функции лёгких следует использовать метод постурального дренажа. Продолжительность процедуры должна составлять от 10 до 20 минут в зависимости от состояния пациента. Для дренирования нижних отделов легких надо придать положение пациенту «лежа» на животе и чередовать с положением Симпса с опущенным изголовьем или «на спине» на наклонной плоскости (на кровати, специальной кушетке или койке), установленной под углом 30-45° к полу, при этом головной конец кровати должен быть ниже ножного. Угол наклона может быть увеличен при адекватной реакции показателей ЧСС, ЧД, АД и сатурации кислородом на изменение уровня головного конца. При возникновении «стоп – сигналов» процедуру постурального дренажа прекращают и пациента возвращают в привычное положение [2].

После ИВЛ может наблюдаться слабость дыхательной мускулатуры. В рамках индивидуальной программы медицинской реабилитации (ИПМР) требуется увеличить показатели силы и силовой выносливости мышц вдоха для обеспечения качественной вентиляции. Предпочтение следует отдавать упражнениям, при выполнении которых не используются тренажеры.

Для тренировки резко ослабленных дыхательных мышц следует сначала обучить пациентов произвольно изменять структуру дыхательного цикла за счет увеличения глубины вдоха и выдоха, темпа дыхания, кратковременной задержки на вдохе и на выдохе. Для облегчения формирования подобного навыка и контроля величины экскурсии грудной клетки можно использовать проприоцептивное облегчение – легкое надавливание ладонями в проекции дыхательных мышц, а также специальные приемы:

- изменение структуры дыхательного акта, задаваемой расположенными на грудной клетке ладонями (увеличение глубины вдоха/выдоха), следование за ритмом, задаваемым рукой инструктора и т.п.;
- дыхание через слегка сжатые губы, которая помогает уменьшить одышку, улучшить газообмен, (варианты дыхания через один или другой уголок рта, через одну ноздрю и т.д.);
- диафрагмальное и контролируемое глубокое дыхание с акцентом на расслабление во время выдоха, которые также помогают уменьшить одышку, улучшить газообмен, уменьшить беспокойство.

При выполнении дыхательных упражнений на 1 этапе медицинской реабилитации не рекомендуется форсировать увеличение движений и нагрузки. Все дыхательные упражнения должны проводится без напряжения, медленно. Активные и форсированные дыхательные интервенции, к которым относится агрессивная и нерациональная ИВЛ, использование дыхательных тренажеров в острую фазу заболевания, дыхательные тренинги с напряжением дыхательных мышц и резкими движениями могут привести к баротравме легкого, что проявляется кровохарканьем, дополнительным повреждением альвеол и усугублению дыхательной гипоксии, усилению фиброза легких и даже пневмотораксу. Не показаны мероприятия респираторной реабилитации при сухом приступообразном непродуктивном кашле.

По мере увеличивающихся функциональных

возможностей пациенту назначаются дыхательные упражнения и лечебные положения, облегчающие дыхание или бронхиальный клиренс с учетом характера нарушения дыхательной функции (обструктивные или рестриктивные), локализации и объема поражения легочной ткани (по данным компьютерной томографии). Если нет возможности выполнить спирографическое исследование, то рекомендуется во всех случаях исходить из предположения о преимущественно рестриктивных нарушениях в легких.

При проведении реабилитационных мероприятий для пациентов с COVID-19 должна быть возможность предоставления пациенту кислорода по требованию, в том числе во время занятий. При необходимости для пациентов можно использовать кислородные баллоны или кислородпродуцирующие устройства.

Рекомендуется проводить мобилизацию грудной клетки и отдельных блокированных мышечными спазмами ребер с целью дренированию легких и профилактики возникновения плевральных спаек. С этой целью можно выполнять динамические и ассистированные дыхательные упражнения с так называемой парадоксальной техникой дыхания, при которой во время вдоха или непосредственно перед ним производятся движения, способствующие уменьшению объема грудной клетки, а во время выдоха – наоборот: при вдохе опускать или сводить руки, а не поднимать или разводить. Данные упражнения могут выполняться как симметрично, так и асимметрично.

Сроки назначения активных дыхательных упражнений пожилым пациентам зависят от тяжести заболевания [2]. При легком течении COVID-19 активные дыхательные упражнения можно рекомендовать через 1 неделю от начала заболевания. У пожилых пациентов со среднетяжелым течением заболевания выполнение активных упражнений дыхательной гимнастики может быть рассмотрено не ранее, чем с 8-го дня госпитализации при положительной динамике изменений в легких по данным рентгенографии, компьютерной томографии или ультразвукового исследования. У пожилых пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 выполнение активных упражнений дыхательной гимнастики может быть рассмотрено в подострой (post-acute) фазе заболевания (после перевода из ОРИТ) или не ранее, чем с 8-го дня госпитализации при положительной динамике изменений в легких по данным рентгенографии, компьютерной томографии или ультразвукового исследования.

При наличии вязкой мокроты рекомендуется использовать ингаляции муколитиков с помощью индивидуальных ингаляторов с предварительным откашливанием: аппарат для аспирации и ирригации/инсуффлятор (откашливатель индивидуальный) и дыхательные упражнения на устранение обструкции (дренажные дыхательные упражнения и откашливание с дренажным позиционированием соответственно локализации наибольшего поражения легочной ткани).

При отсутствии мокроты рекомендуется использовать ингаляции физиологического раствора с целью увлажнения и поддержания естественной барьерной функции бронхов с использованием дозированного ингаляционного ингалятора (ДАИ) со спейсером, возможно использование бета2-агонистов или комбинированных бронхолитиков короткого действия и дыхательных упражнений с удлиненным выдохом.

Пациенты с проблемами мобильности должны быть позиционированы в соответствии с уровнем своих двигательных возможностей в целях профилактики иммобилизационного синдрома, улучшения бронхиального клиренса.

Варианты применяемого позиционирования:

1. Положение лежа на спине горизонтальное
2. Положение Фаулера (лежа на спине на приподнятом изголовье)
3. Положение Симса
4. Положение «на боку» под углом 30 градусов (при наличии гемипареза – позиционирование на непораженной и пораженной стороне)
5. Положение на животе (прон-позиция)
6. Положение лежа на спине с приподнятым ножным концом кровати
7. Положение сидя на кровати со спущенными ногами с полной поддержкой
8. Положение сидя в кресле

Последовательное изменение положения тела пациента относительно горизонтальной плоскости должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями Союза Реабилитологов России по вертикализации, в частности, с учетом показателей артериального давления (АД), ЧСС, ЧД и SaO2. При возникновении «стоп – сигналов» пациента возвращают в привычное положение [2].

Для облегчения дыхания, в том числе во время сна, пациентам, способным самостоятельно менять позу, можно рекомендовать в положении лежа принимать прон-позицию.

Для пациентов с нарушением дренажной функции лёгких следует использовать метод постурального дренажа. Продолжительность процедуры должна составлять от 10 до 20 минут в зависимости от состояния пациента.

Общая нагрузка во время процедуры лечебной гимнастики определяется функциональными возможностями пациента, прежде всего это сатурация и оценка по шкале Борга.

Для дренирования нижних отделов легких надо придать положение пациенту «лежа» на животе, чередовать с положением Симпса с опущенным изголовьем мили «на спине» на наклонной плоскости (на кровати, специальной кушетке или койке), установленной под углом 30-45° к полу, при этом головной конец кровати должен быть ниже нож-

ного. Угол наклона может быть увеличен при адекватной реакции у пациента показателей ЧСС, ЧД, АД и сатурации кислородом на изменение уровня изголовья.

Всем пациентам с COVID-19 нужно оценивать толерантность к гипоксии и физической нагрузке с использованием малонагрузочных проб (Штанге, Генчи, Серкина, Розенталя), в дальнейшем – модифицированного теста Мартине-Кушелевского. При выявлении нарушений необходимо проводить специальную тренировку для ее восстановления с использованием циклических динамических физических упражнений, выполняемых в аэробной зоне энергообеспечения в интервале интенсивности от низкой до умеренной (<3,0 Мет). Тренировки рекомендуется начинать с коротких интервалов аэробной нагрузки. Например, выполнять циклическое упражнение 2 минуты, затем отдыхать 1 минуту с повторением 4-6 раз. Следует стремиться к общей длительности тренировки 8-12 минут. Усложнение тренировки возможно за счёт добавления 1 минуты к каждому интервалу выполнения упражнений каждые 3-5 дней.

Проведение всех реабилитационных процедур обязательно должно включать в себя тщательный контроль за состоянием пациента и наличием у него противопоказаний, особенно со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Рекомендуется организовать мониторинг сатурации кислорода у пациентов в покое, в том числе в ночное время, а по мере улучшения его состояния – при физической нагрузке (шеститиминутный тест-ходьба), оценка переносимости физической нагрузки по Шкале Борга, оценка силы мышц конечностей и туловища по шкале MR.C.

«Стоп-сигналами» для проведения мероприятий по медицинской реабилитации на этапе лечения пациента с коронавирусной пневмонией в условиях круглосуточного стационара являются: температура выше 38 градусов С, усиление одышки; повышение ЧСС более 50% от исходной величины или снижение ЧСС при нагрузке; PO2 < 93% или снижение на 4 пункта во время осуществления перехода к самостоятельному дыханию без кислородной поддержки, чувство стеснения в груди, рвота, головокружение, головная боль, помутнение сознания, потливость, неспособность держать баланс, возникновение потребности в кислородной поддержке.

Методами контроля эффективности реабилитации на 1 этапе являются:

- оценка SpO2 в покое и при физической нагрузке;
- оценка переносимости физической нагрузки по Шкале Борга;
- оценка силы мышц по шкале MRC (мышцы);
- оценка интенсивности тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS);
- оценка качества жизни по результатам Европейского опросника качества жизни EQ-5.

Медицинская реабилитация в условиях круглосуточного отделения медицинской реабилитации (2 этап)

Наиболее перспективными для респираторной реабилитации являются первые два месяца после острого периода коронавирусной инфекции – это период терапевтического окна.

Пациенты с COVID-19 должны быть обследованы для планирования индивидуальной программы медицинской реабилитации (ИПМР) и оценки безопасности планируемых реабилитационных мероприятий. Индивидуальная программа медицинской реабилитации должна учитывать все меры первичной и вторичной индивидуальной профилактики тромбозов и тромбоэмболий, регресса клинической симптоматики пневмонии, проявлений нарушения функций сердца, головного мозга, почек и др.

Для улучшения вентиляции и отхождения мокроты рекомендуется применение небулайзерной терапии с использованием индивидуального компрессорного ингалятора. Для небулайзерных ингаляций следует использовать строго разработанные формы препаратов (растворы, суспензии) – бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды, муколитики. В ряде случаев при развитии ОРДС на фоне тяжелой пневмонии возможно ингаляционное введение препаратов сурфактанта (с осторожностью вследствие развития тяжелых побочных эффектов), аэрозольных форм антибиотиков (тобрамицин, колистин). Ингаляции короткодействующих бронхолитиков можно назначать по 4-6 ингаляций в день или «по потребности» (т.е. при развитии эпизодов затрудненного дыхания, удушья), но коротким курсом лечения 5-7 дней.

Пациентам рекомендуется выполнять дыхательные упражнения с постоянным или прерывистым положительным давлением на выдохе создаваемым аппаратами типа CPAP, BiPAP, дыхательные тренажеры PEP, аппарат Фролова, PARI O-PE.P.

С целью улучшения аэрации легких, эластичности легочной ткани и бронхов рекомендуется использование элементов дыхательной гимнастики А.Н. Стрельниковой, полного дыхания йогов, Цигун-терапии.

Пациенты с установленным сердечно-сосудистым заболеванием и умеренным или высоким риском сердечных осложнений должны начинать с непрерывного мониторинга ЭКГ во время тренировок с постепенным переходом на прерывистый контроль электрокардиограммы или неконтролируемые тренировки после 12 сеансов или по мере необходимости, которая определяется мультидисциплинарной командой.

Чтобы исключить кислородную десатурацию как причину одышки при выполнении аэробных упражнений, пациентам с пониженной насыщенностью кислородом следует давать дополнительный кислород (как правило, если показатель SpO2 < 90%).

Рекомендуется проведение нормоксической гипокситерапии с целью насыщения тканей кислородом, увеличения органного кровотока, улучшения тканевого дыхания и уменьшения альвеолярной гипоксии с учетом противопоказаний к методу. Процедура проводится в барокамере при давлении 0,1-0,3 атмосфер с содержанием кислорода около 30% при скорости подачи 5 л/мин, продолжительность процедуры – 20-40 минут, 1-2 раза в день, на курс – 10 процедур.

Методика физиотерапии может быть применена при условии соблюдения следующих требований: физиотерапевтическое вмешательство можно провести в палате, методика является бесконтактной либо возможна дезинфекция частей оборудования, которая вступает в физический контакт с пациентом.

С 12-14 дня заболевания при отсутствии осложнений (бронхоэктазы, ателектазы и др.) с целью улучшения бронхиального клиренса, увлажнения слизистой бронхов рекомендовано применение индивидуально дозированной аэроионотерапии.

С целью улучшения микроциркуляции легочной ткани, противовоспалительного действия, восстановления ткани легкого рекомендуется применение в области середины грудины, зон Кренига, межлопаточной области паравертебрально и на зону проекции воспалительного очага инфракрасного лазерного излучения с длиной волны 0,89-1,2 мкм (непрерывное – мощностью 40-60 мВт и импульсное –мощностью 3-5 Вт), частотой 50-80 Гц, по 1-2 мин. на одну зону, продолжительностью процедуры 12-15 мин., ежедневно, на курс 8-10 процедур. Инфракрасное лазерное излучение назначают с 15 дня от начала заболевания при состоянии средней и легкой степени тяжести пациента при отсутствии противопоказаний и осложнений.

С целью улучшения микроциркуляции, ускорения рассасывания инфильтративных изменений, противовоспалительного действия, улучшения бронхиальной проходимости, облегчения отхождения мокроты при состоянии средней и легкой степени тяжести пациента, при отсутствии противопоказаний и осложнений, рекомендуется применение полихроматического поляризованного света, распространяющегося в параллельных плоскостях, обладающего высокой степенью поляризации (> 95%).

В зависимости от клинических проявлений и сопутствующей патологии, возможно назначение различных световых фильтров. Продолжительность процедуры 10-20 мин., 1-2 раза в день, на курс – 8-10 процедур. Курсовое воздействие монохроматического поляризованного света способствует выраженному регрессу симптомов и снижению частоты повторных острых респираторных заболеваний.

Проведение реабилитационных процедур обязательно должно включать в себя тщательный контроль за состоянием пациента и наличием у него противопоказаний, особенно со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

«Стоп-сигналами» для проведения мероприятий по медицинской реабилитации на этапе лечения пациента с коронавирусной пневмонией в условиях круглосуточного отделения медицинской реабилитации являются: температура выше 38 градусов С, усиление одышки; повышение ЧСС более 50% от исходной величины или снижение ЧСС при нагрузке; PO2 < 90% или снижение на 4 пункта во время выполнения реабилитационных мероприятий, ЧД – 25, чувство стеснения в груди, головокружение, головная боль, помутнение сознания, потливость, чувство нехватки воздуха.

Методами контроля эффективности реабилитации на 2 этапе медицинской реабилитации являются:

- оценка SpO2 в покое и при физической нагрузке;
- оценка переносимости физической нагрузки по шкале Борга;
- оценка выраженности одышки по шкале MRC (одышка);
- оценка силы мышц по шкале MRC (мышцы);
- оценка интенсивности тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS);
- оценка функциональных нарушений, трудностей в выполнении повседневных задачи степени необходимых усилий по шкалам BDI (исходный индекс одышки) и TDI (динамический индекс одышки);
- оценка качества жизни по результатам Европейского опросника качества жизни EQ-5.

Медицинская реабилитация в условиях отделения медицинской реабилитации дневного стационара или амбулаторно-поликлинической медицинской организации (3 этап)

Для дальнейшей реабилитационной помощи по завершению периода постинфекционной изоляции пациенты могут быть направлены в медицинские организации 3 этапа, в том числе санаторно-курортные организации, на основании региональных дорожных карт маршрутизации.

Рекомендуется структурировать программу реабилитационных мероприятий пациентов в домашних условиях с приоритетом на восстановление показателей дыхательной системы и толерантности к физическим нагрузкам, в режиме нарастающей нагрузки с клиническим контролем состояния.

ИПМР на 3 этапе реабилитации назначается на основании проведенного на 2 этапе или в условиях дневного стационара нагрузочного тестирования (ВЭМ, ТШХ) (см. 2 этап).

Аэробные нагрузки продолжительностью 20-30 минут должны производиться 3 раза в неделю на протяжение 8-12 недель. Интенсивность и вид аэробной тренировки (с постоянной нагрузкой или интервальная тренировка) должна подбираться

индивидуально с учетом состояния пациента и его физических возможностей. Пациенты должны быть обучены контролю эффективности и безопасности физических нагрузок, знать «стоп-сигналы».

У большинства пациентов со снижением функционирования предпочтительной является интервальная тренировка и должна включать 3-4 периода чередования 2-3 минут высокоинтенсивных упражнений.

Для пациентов, прошедших тестирование и обучение в условиях отделений кардиореабилитации на 3 этапе, возможно проведение средне- и высокоинтенсивных интервальных тренировок в домашних условиях (при уверенности в их безопасности и при использовании контролирующих устройств: пульсометров или фитнес-браслетов).

При наличии 2-х отрицательных тестов ПЦР/или наличии антител после перенесенной COVID-19 инфекции могут использоваться следующие физиотерапевтические методы лечения:

1. ЭМП СВЧ – электромагнитное поле сверхвысокой частоты (ДМВ, СМВ) – с целью противовоспалительного действия.

2. Низкочастотная магнитотерапия – с целью противовоспалительного, противоотечного, репаративно-регенеративного действия; улучшения микроциркуляции, ускорения сроков рассасывания инфильтративных изменений.

3. Высокочастотная импульсная магнитотерапия с целью противоболевого действия.

4. Электрофорез лекарственных препаратов.

5. СМТ-терапия (лечение синусоидальными модулированными токами) – с целью спазмолитического действия, уменьшения бронхиальной обструкции, активации дренажной функции, стимуляции кашлевых рецепторов, расположенных в области бифуркации трахеи, поперечнополосатых, гладких и дыхательных мышц, улучшения эвакуации мокроты.

6. Ультразвуковая терапия – с целью противовоспалительного, десенсибилизирующего, спазмолитического, дефиброзирующего действия, воздействия на гладкую мускулатуру бронхов, способствуя отхождению мокроты.

7. Индуктотермия – с целью бактериостатического, противовоспалительного, рассасывающего, спазмолитического действия, улучшения микроциркуляции.

- оценка интенсивности тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS);
- оценка функциональных нарушений, трудностей в выполнении повседневных задачи степени необходимых усилий по шкалам BDI (исходный индекс одышки) и TDI (динамический индекс одышки);
- оценка качества жизни по результатам Европейского опросника качества жизни EQ-5.

Рекомендуется для достижения наилучшего результата организовать выполнение ИПМР пациентами с новой коронавирусной инфекцией на третьем этапе медицинской реабилитации 3 раза в неделю. Два раза в неделю под наблюдением специалистов, один раз – без наблюдения.

В ИПМР следует включать как минимум 12 занятий под наблюдением специалистов. Рекомендованная длительность программ реабилитации составляет от 6 до 12 недель.

Всем пациентам, завершившим индивидуальную программу медицинской реабилитации после пневмонии в следствии COVID-19, следует рекомендовать продолжать занятия самостоятельно.

Повторный курс реабилитации следует проводить для пациентов, которые прошли курс реабилитации более 1 года назад [2].

Выводы

Индивидуально обоснованная и рационально подобранная медицинская реабилитация в постковидный период выступает как лечебный фактор: способствующий нормализации общих физиологических параметров организма (состояния дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и иммунной систем), физическому и интеллектуальному развитию, коррекции двигательных функций и улучшению настроения, сна и аппетита у пациента, перенесшего коронавирусную инфекцию.

Таким образом, комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на полное или частичное восстановление функциональных расстройств у пациента с коронавирусной инфекцией, позволяет предупредить развитие инвалидности, улучшить качество жизни и сохранить работоспособность пациента и его интеграцию в общество.

Литература

1. *А.А. Белкин, А.М. Алашеев, Н.С. Давыдова, А.Л. Левит, А.В. Халин Обоснование реанимационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома «после интенсивной терапии» пит-синдром // Вестник восстановительной медицины. – 2014, №1. – С.37-43*
2. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10. От 08.02.2021. Министерство здравоохранения Российской Федерации.*
3. *Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2. От 31.07.2020. Министерство здравоохранения Российской Федерации.*
4. *А.А. Галкин, В.С. Демидова Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром) // Успехи современной биологии. – 2014. – Т. 134, № 4. – С. 377-394.*
5. *Иванова Г. Е., Шмонин А. А., Мальцева М. Н., Мишина И. Е., Мельникова Е. В., Бодрова Р. А., Цыкунов М. Б., Бахтина И. С., Калинина С. А., Баландина И. Н., Соловьёва А. Н., Иванова Н. Е., Суворов А. Ю., Дидур М. Д. Реабилитационная помощь в период эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на первом, втором и третьем этапах медицинской реабилитации // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – № 2 (2). – С. 98-117.*
6. *А.Е. Коровин, А.А. Новицкий, Д.А. Макаров Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы // Клиническая патофизиология. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 32-41.*
7. *Макарова Н. И., Цыгина Т. Ю., Макарова А. В. с соавт. Результаты оздоровительного лечения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, в условиях фтизиопульмонологического санатория // Медицинский альянс. – 2020. – № 3, Т. 8. – С. 15-24.*

8. Н.Н. Мещерякова, А.С. Белевский, А.В. Кулешов Легочная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 (клинические примеры) // Пульмонология. – 2020. – № 30 (5). – С. 715-722.

9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. N 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации»

10. Приказ Министерства здравоохранения Республики Крым от 24.02.2021 № 502 «Об оказании медицинской помощи по профилю «Медицинская реабилитация» взрослым пациентам с соматическими заболеваниями, перенесшими новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в стационарных отделениях медицинской реабилитации»

11. М.Г. Рыбакова, В.Е. Карев, И.А. Кузнецова Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления // Архив патологии. – 2020. -№ 82 (5). – № 5-15.

12. С.А. Симбирцев, Н.А. Беляков Микроэмболии легких. Л.: Медицина, 1986. – 216 с.

13. М.В. Самсонова, Л.М. Михалева, О.В. Зайратьянц, В.В. Варясин, А.В. Быканова, О.Д. Мишнев, Ю.С. Березовский, О.А. Тишкевич, Е.А. Гомзикова, А.А. Черняев, Т.Н. Хованская Патология легких при COVID-19 в Москве // Архив патологии. – 2020. – № 82 (4). – С. 32-40.

14. Супотницкий М. В. Новый коронавирус SARS-CoV-2 в аспекте глобальной эпидемиологии коронавирусных инфекций // Журнал «Вестник войск РХБ защиты». – 2020 г. – Том 4, № 1. – С. 32-65.

15. А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Козлов Р. С. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17. – № 2. – С. 84-126

16. Щелканов М. Ю., Попова А. Ю., Дедков В. Г., Акимкин В. Г., Малеев В. В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) (рус.) // Инфекция и иммунитет: научная статья. — 2020. — Т. 10, № 2. — С. 221-246.

17. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: the clinician's view. Ann Phys Rehabil Med. 2020; S1877-0657(20)30076-2. doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.001.

18. Ceravolo MG, De Sire A, Andrenelli E, et al. Systematic rapid "living" review on rehabilitation needs due to covid-19: update to march 31st 2020. Eur J Phys Rehabil Med. 2020. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06329-7.

19. Green M, Marzano V, Leditschke IA, et al. Mobilization of intensive care patients: a multidisciplinary practical guide for clinicians. J Multidiscip Healthc. 2016; 9:247-256. doi: 10.2147/JMDH.S99811.

20. Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults.Crit Care. 2014; 18(6):658. doi: 10.1186/s13054-014-0658-y.

21. Königs M, Beurskens EA, Snoep L, et al. Eff ects of timing and intensity of neurorehabilitation on functional outcome aft er traumatic brain injury: a systematic review and metaanalysis. Arch Phys Med Rehabil. 2018; 99(6):1149-1159.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2018.01.013.

22. Levy J, Léotard A, Lawrence C, et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments with severe COVID-19. Ann Phys Rehabil Med. 2020; S1877-0657(20) 30077-4. doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.002.

23. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. J Physiother. 2020; 66(2):73-82. doi:.1016/j.jphys. 2020.03.011.

24. Tingbo L, Hongliu C, Yu C, et al. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. [accessed 11.05.2020]. 2020. 60 p. Available at: http://education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/03/Spravochnik_po_profi laktike_i_leczheniju_COVID_19.pdf.

25. Vitacca M, Carone M, Clini E, et al. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper. Respiration. 2020; 1-7. doi: 10.1159/000508399.

Оригинальные исследования

Актуальность трехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной коронавирусной инфекции

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

The relevance of three-component therapy in patients with arterial hypertension after a coronavirus infection

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, новая коронавирусная инфекция, лечение

Резюме

Актуальность трехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной коронавирусной инфекции

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

Цель исследования: изучение особенностей течения артериальной гипертензии и необходимости ее коррекции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Материал и методы: в исследование были включены 46 больных гипертонической болезнью, из них 19 мужчин и 27 женщин в возрасте 40-62 лет (средний возраст 53,2 года). Критерием включения в исследование

Крючкова Ольга Николаевна, *доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Ицкова Елена Анатольевна, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Лутай Юлия Александровна, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Турна Эльвиа Юсуфовна, *кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Костюкова Елена Андреевна, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Жукова Наталья Валерьевна, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: natalizhukova3@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

была контролируемая артериальная гипертензия при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии до заболевания новой коронавирусной инфекцией и отсутствие контроля артериального давления на момент обращения. Пациентам, которые изначально получали двухкомпонентную терапию в высокодозовом режиме, была использована трехкомпонентная терапия в составе: ингибитор АПФ, диуретик, блокатор кальциевых каналов. До включения в исследование и через 8 недель всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления.

Результаты: у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, наблюдалось отсутствие эффективного контроля артериального давления с недостаточным снижением как систолического, так и диастолического артериального давления в ночное время суток, увеличение большинства показателей вариабельности артериального давления. При этом, степень тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции не оказывала существенного влияния на выраженность изменений суточных показателей артериального давления. Применение трехкомпонентной терапии к концу 8-й недели лечения позволило достичь целевого уровня артериального давления у 31 (86,1%) пациента. Достижение контроля офисного артериального давления сопровождалось статистически значимым снижением всех суточных показателей артериального давления и большинства показателей ВАР АД.

Выводы: перенесенная новая коронавирусная инфекция у пациентов с артериальной гипертензией при использовании двухкомпонентой антигипертензивной терапии ассоциируется с риском снижения эффективности контроля артериального давления с недостаточным снижением как систолического, так и диастолического артериального давления в дневное и ночное время суток, увеличением большинства показателей вариабельности артериального давления. Степень тяжести перенесенной коронавирусной инфекции не оказывает существенного влияния на выраженность изменений суточных показателей артериального давления. Применение трехкомпонентной антигипертензивной терапии позволяет достичь эффективного контроля артериального давления после перенесенной коронавирусной инфекции у большинства пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, новая коронавирусная инфекция, лечение

Abstract

The relevance of three-component therapy in patients with arterial hypertension after a coronavirus infection

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

The aim of the study: to study the features of the course of arterial hypertension and the need for its correction in patients who have undergone a coronavirus infection.

Material and methods: the study included 46 patients with hypertension, including 19 men and 27 women aged 40-62 years (average age 53.2 years). The criteria for inclusion in the study were controlled arterial hypertension when using two-component antihypertensive therapy before the disease with a new coronavirus infection and the lack of blood pressure control at the time of treatment. Patients who initially received two-component therapy in a high-dose mode were treated with three-component therapy consisting of an ACE inhibitor, a diuretic, and a calcium channel blocker. Before inclusion in the study and after 8 weeks, all patients underwent daily blood pressure monitoring.

Results: patients who had a new coronavirus infection had no effective blood pressure control with insufficient reduction of both systolic and diastolic blood pressure at night, and an increase in most indicators of blood pressure variability. At the same time, the severity of the coronavirus infection did not significantly affect the severity of changes in daily blood pressure indicators. The use of three-component therapy by the end of the 8th week of treatment allowed to achieve the target blood pressure level in 31 (86.1%) patients. Achieving control of office blood pressure was accompanied by a statistically significant decrease in all daily blood pressure indicators and most of the blood pressure variability indicators.

Conclusions: the transferred new coronavirus infection in patients with arterial hypertension when using two-component antihypertensive therapy is associated with the risk of reducing the effectiveness of blood pressure control with an insufficient decrease in both systolic and diastolic blood pressure in the daytime and at night, an increase in most indicators of blood pressure variability. The severity of the transmitted coronavirus infection does not significantly affect the severity of changes in daily blood pressure indicators. The use of three-component antihypertensive therapy allows to achieve effective control of blood pressure after a coronavirus infection in most patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, new coronavirus infection, treatment

Артериальная гипертензия (АГ) наряду с сахарным диабетом (СД) является наиболее частым сопутствующим заболеванием при COVID-19, ассоциируется с риском более тяжелого течения и неблагоприятного прогноза новой коронавирусной инфекции [1, 2]. Развитие новой коронавирусной инфекции способствует декомпенсации всех хронических сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ, что обусловлено рядом причин [3, 4]. Для COVID-19 характерно системное повреждение сосудистого русла с развитием выраженной эндотелиальной дисфункции [5, 6]. Вызванное вирусом угнетение активности АПФ2, способствует нарушению регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что, в свою очередь, нарушает регуляцию тонуса сосудов и способствует развитию пролиферации и воспаления в эндотелии сосудов [7, 8]. Дисфункция эндотелия приводит к развитию коагулопатии и риска тромбоэмболических событий [9]. Перенесенная новая коронавирусная инфекция может способствовать дестабилизации течения АГ, что требует изменения стратегии лечения, в том числе применения многокомпонентной терапии с использованием блокаторов РААС, обладающих обширной доказательной базой улучшения прогноза при АГ и накапливающимися данными об их возможном протективном действии при COVID-19 [10].

Цель исследования

Целью исследования было изучение особенностей течения артериальной гипертензии и необходимости ее коррекции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Материал и методы

В исследование были включены 46 больных гипертонической болезнью, из них 19 мужчин и 27 женщин в возрасте 40-62 лет (средний возраст 53,2 года).

Критерием включения в исследование была контролируемая АГ при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии до заболевания новой коронавирусной инфекцией и отсутствие контроля артериального давления (АД) на момент обращения. У всех пациентов в анамнезе была перенесенная установленная новая коронавирусная инфекция давностью от 1 до 4 месяцев. Из них у 12 отмечалось легкое течение заболевания и лечение в амбулаторных условиях, у 25 – средней степени тяжести с развитием вирусной пневмонии и лечение в условиях стационара, у 9 пациентов перенесенная новая коронавирусная инфекция с развитием пневмонии носила признаки тяжелого течения и потребовала пребывания в отделении интенсивной терапии.

Длительность АГ у пациентов составила 13,2 ± 3,1 года. Из сопутствующей патологии наблюдались: сахарный диабет 2 типа у 7 (15,2%) пациентов, избыточная масса тела или ожирение у 14 (30,4%) пациентов, сердечная недостаточность I-II функционального класса у 38 (82,6%), атеросклероз периферических, в том числе сонных, артерий у 24 (52,1%) больных. Причиной обращения было отсутствие контроля АД на эффективной ранее терапии АГ с использованием блокатора РААС и диуретика или блокатора кальциевых каналов.

Включенным в исследование 23 больным, которые не получали максимальную дозу блокатора РААС и диуретика/ блокатора кальциевых каналов, была увеличена доза обоих препаратов. Остальным пациентам, которые изначально получали двухкомпонентную терапию в высокодозовом режиме, была использована трехкомпонентная терапия. При этом, 11 пациентам, имевшим ЧСС более 80 ударов в минуту, третьим антигипертензивным препаратом был применен верапамил, остальные получали фиксированную комбинацию амлодипина 5 мг, индапамида 2,5 мг и периндоприла аргинина 10 мг. Наблюдение проводили в течение 8 недель. В ходе 3 визитов (2, 4, 8 недели) оценивали динамику АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), переносимость проводимого лечения. Анализировали жалобы, данные анамнеза и клинического осмотра, появление нежелательных явлений на фоне лечения.

До включения в исследование и через 8 недель всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате типа ABPM – 04 «Cardiospy» фирмы Labtech (Венгрия) с использованием стандартной методики оценки. Анализировали следующие параметры СМАД: средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и среднего АД (СрАД) за сутки, в дневное (САДд, ДАДд, СрАДд) и ночное (САДн, ДАДн, СрАДн) время, скорость утреннего подъема (СУП), а также вариабельность (ВАР) САД и ДАД и ВАР пульсового АД (ВАР PsАДд, ВАР PsАДн). В эти же сроки проводилось исследование общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, протеинурии.

Данные обработаны с помощью статистической программы Statistica 99 (StatSoft, США). Статистическая обработка результатов исследования проводилась по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У всех больных на момент включения в исследование офисное артериальное давление превышало уровень 160/100 мм рт.ст. и составляло в среднем в группе 167,4/104,6 мм рт.ст. Исследование показателей СМАД и вариабельности АД у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, продемонстрировало отсутствие эффективного контроля АД (Табл. 1).

Как видно из представленной таблицы, наблюдалось отсутствие эффективного контроля АД с недостаточным снижением как систолического АД,

Табл. 1

Показатели СМАД и вариабельности АД до лечения

Показатели СМАД	Перенесенная коронавирусная инфекция легкой степени	Перенесенная коронавирусная инфекция средней степени тяжести	Перенесенная коронавирусная инфекция тяжелой степени
САД	137,23 ± 1,8	140,23 ± 1,6	139,34 ± 1,23
САДд	143,16 ± 1,43	144,51 ± 1,23	142,35 ± 1,36
САДн	131,6 ± 2,6	135,21 ± 1,34	134,25 ± 1,34
ДАД	86,34 ± 1,21	88,31 ± 1,32	87,34 ± 1,35
ДАДд	86,47 ± 1,29	86,45 ± 1,34	88,11 ± 1,34
ДАДн	79,08 ± 1,36	80,31 ± 1,24	80,54 ± 1,53
СрАД	101,63 ± 1,9	100,23 ± 1,3	102,12 ± 1,51
СрАДд	106,26 ± 1,73	105,67 ± 1,34	107,12 ± 1,23
СрАДн	97,21 ± 2,18	98,31 ± 1,23	96,78 ± 1,52
ВАР САД сутки	15,12 ± 0,69	17,64 ± 0,98	17,38 ± 0,72
ВАР САД день	17,21 ± 1,17	17 ± 1,1	16 ± 1,22
ВАР САД ночь	11,31 ± 0,82	13,9 ± 1,44	12,65 ± 0,93
ВАР ДАД сутки	13,14 ± 0,74	13,21 ± 0,67	13,46 ± 0,83
ВАР ДАД день	15,25 ± 0,76	15,33 ± 0,73	15,3 ± 0,97
ВАР ДАД ночь	8,37 ± 0,80	9,94 ± 0,98	9,32 ± 0,72
ВАР PsАД сутки	17,31 ± 1,27	17,76 ± 0,7	17,84 ± 0,62
ВАР PsАД день	11,31 ± 0,82	10,82 ± 0,82	10,81 ± 0,73
ВАР PsАД ночь	13,14 ± 0,74	12,71 ± 0,71	11,87 ± 0,83

так и диастолического АД в ночное время суток. Неблагоприятной прогностической характеристикой являлось также увеличение большинства показателей вариабельности АД. При этом, степень тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции не оказывала существенного влияния на выраженность изменений суточных показателей АД. Как видно из таблицы, хотя все показатели наиболее высокими и были в категории пациентов, перенесших тяжелую коронавирусную инфекцию, но достоверно не отличались от аналогичных суточных показателей АД пациентов более легких степеней тяжести перенесенного вирусного заболевания.

Самостоятельное мониторирование АД и офисное измерение АД через 2 недели проводимой терапии показало, что из 23 пациентов, переведенных на высокодозовый режим двухкомпонентной терапии, первичной цели контроля АД (менее 140/90 мм рт.ст.) достигли только 9 больных. Остальные 14 пациентов были переведены на трехкомпонентную терапию АГ. В целом такую терапию со второй недели лечения продолжали получать 37 пациентов.

Повторные визиты через 4 и 8 недель показали, что применение трехкомпонентной терапии к концу 8-й недели лечения позволило достичь уровня АД менее 140/90 мм.рт.ст. у 31 (86,1%) пациента. При этом, 16-ти пациентам, достигшим уровня АД менее 140/90 мм.рт.ст., потребовалось использование высокодозовой трехкомпонентной фиксированной комбинации (амлодипин 10 мг, индапамид 2,5 мг и периндоприла аргинин 10 мг). В дальнейшем 6 пациентам был добавлен четвертый резервный антигипертензивный препарат.

Анализ суточных показателей АД через 8 недель лечения показал достоверное снижение показателей как в дневное, так и в ночное время (таблица 2).

До лечения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в легкой форме, среднесуточные показатели САД и ДАД составляли 137,23 ± 1,8 и 86,34 ± 1,21, соответственно. Через 8 недель лечения среднесуточные показатели САД статистически достоверно ($p<0,05$) снизились и составили 124,23 ± 1,78. Среднесуточные показатели ДАД также через 8 недель статистически значимо ($p<0,05$) снизились и составили 72,29 ± 1,3. Наблюдалась аналогичная динамика среднесуточных показателей в дневное и ночное время. Так, САДд до лечения составляло 143,16 ± 1,43 мм рт. ст., снизилось на 18 мм рт.ст. до 125,19 ± 1,13 мм рт. ст. ($p<0,05$). ДАДд по сравнению с исходным снизилось на фоне терапии на 13 мм рт. ст. и составило 74,34 ± 1,27 мм рт. ст. ($p<0,05$).

Ночные показатели САД на фоне лечения снизились на 13 мм рт. ст. (до лечения – (131,6 ± 2,6 мм

Табл. 2

Показатели СМАД до лечения и на фоне терапии

Показатели СМАД	Перенесенная коронавирусная инфекция легкой степени		Перенесенна коронавирусная инфекция средней степени тяжести		Перенесенная коронавирусная инфекция тяжелой степени	
САД	137,23±1,8	124,23±1,78*	140,23±1,6	118,84±1,23*	139,34±1,23	121,21±1,28*
САДд	143,16±1,43	125,19±1,13*	144,51±1,23	122,79±1,58*	142,35±1,36	125,25±1,38*
САДн	131,6±2,6	118,82±1,54*	135,21±1,34	110,57±2,05*	134,25±1,34	115,94±1,87*
ДАД	86,34±1,21	72,29±1,3*	88,31±1,32	74,95±0,94*	87,34±1,35	72,16±1,2*
ДАДд	86,47±1,29	74,34±1,27*	86,45±1,34	78,75±1,25*	88,11±1,34	75,25±1,38*
ДАДн	79,08±1,36	67,47±1,25*	80,31±1,24	67,61±1,26*	80,54±1,53	66,34±1,59*
СрАД	101,63±1,9	87,76±1,29*	100,23±1,3	89,57±1,23*	102,12±1,51	88,56±1,18*
СрАДд	106,26±1,73	93,63±1,19*	105,67±1,34	93±1,28*	107,12±1,23	91,59±1,21*
СрАДн	97,21±2,18	81,92±1,42*	98,31±1,23	81,54±1,44*	96,78±1,52	82,44±1,43*

Примечание: * – p<0,05 по отношению к показателям до лечения.

Табл. 3

Вариабельность АД до лечения и на фоне терапии

Показатели СМАД	Перенесенная коронавирусная инфекция легкой степени		Перенесенна коронавирусная инфекция средней степени тяжести		Перенесенная коронавирусная инфекция тяжелой степени	
ВАР САД сутки	15,12±0,69	10,21±0,42***	17,64±0,98	11,82±0,75	17,38±0,72	12,41±0,53***
ВАР САД день	17,21±1,17	12,34±0,68***	17±1,1	11,34±0,57	16±1,22	11,34±0,57***
ВАР САД ночь	11,31±0,82	9,83±0,74	13,9±1,44	11,97±0,85	12,65±0,93	10,97±0,85
ВАР ДАД сутки	13,14±0,74	10,72±0,31***	13,21±0,67	9,88±0,52***	13,46±0,83	9,88±0,52***
ВАР ДАД день	15,25±0,76	9,52±0,68***	15,33±0,73	10,28±0,71***	15,3±0,97	8,88±0,66***
ВАР ДАД ночь	8,37±0,80	6,73±0,59**	9,94±0,98	7,31±0,74**	9,32±0,72	7,21±0,58**
ВАР PsАД сутки	17,31±1,27	12,34±0,68***	17,76±0,7	8,7±0,59*	17,84±0,62	8,5±0,49*
ВАР PsАД день	11,31±0,82	9,83±0,74	10,82±0,82	8,58±0,5	10,81±0,73	8,63±0,56
ВАР PsАД ночь	13,14±0,74	10,72±0,31***	12,71±0,71	9,45±0,6	11,87±0,83	9,53±0,69

Примечание: *** p<0,001 ** p<0,005 *p<0,05

рт. ст.), через 8 недель терапии – (118,82 ± 1,54мм рт. ст., p<0,001); ДАД на 12 мм рт. ст. (до лечения – (79,08 ± 1,36 мм рт. ст.), через 8 недель терапии – (67,47 ± 1,25 мм рт. ст., p<0,001). Среднее АД характеризовалось также достоверным снижением среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей (p>0,05).

Применение у большинства пациентов трехкомпонентной терапии АГ продемонстрировало эффективность снижения скорости утреннего подъема САД и ДАД. До лечения СУП САД составляла (26 ± 3,27 мм рт. ст./ч), на фоне терапии – (16,8 ± 4,07 мм рт. ст./ч., p<0,01); СУП ДАД снизилась с (24,6 ± 2,13 мм рт. ст./ч) до (12 ± 1,78 мм рт. ст., p<0,01). Гипотонические эпизоды на фоне лечения, по данным СМАД, не наблюдались.

У пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести и тяжелой формы, также достижение контроля офисного АД сопровождалось статистически значимым снижением всех суточных показателей АД.

На фоне терапии так же наблюдалось достоверное снижение большинства показателей ВАР АД (таблица 3).

На фоне терапии с использованием у большинства пациентов трехкомпонентной терапии АГ достоверно снизились показатели вариабельности систолического и диастолического АД как в целом за сутки, так и в течение дневного периода, а также вариабельности пульсового давления, преимущественно за счет снижения этого показателя ночью. Достоверное снижение этих показателей наблюдалось и у пациентов, перенесших тяжелую форму новой коронавирусной инфекции. Снижение ВАР САД

ночью и ВАР PsАД днем также имело тенденцию к снижению, но не достигло статистической значимости.

Большинство больных, включенных в исследование, отмечали хорошую переносимость проводимого лечения. Существенных побочных явлений, потребовавших отмены проводимой терапии, у пациентов, включенных в исследование, отмечено не было. Через 8 недель наблюдения высокая приверженность к применению трехкомпонентной терапии сохранялась.

Выводы

1. Перенесенная новая коронавирусная инфекция у пациентов с артериальной гипертензией ассоциируется с риском снижения эффективности контроля артериального давления при использовании двухкомпонентой антигипертензивной терапии.

2. У пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции наблюдается отсутствие эффективного контроля АД с недостаточным снижением как систолического АД, так и диастолического АД в дневное и ночное время суток, увеличением большинства показателей вариабельности АД.

3. Степень тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции не оказывает существенного влияния на выраженность изменений суточных показателей АД.

4. Применение трехкомпонентной антигипертензивной терапии с использованием ингибитора АПФ, диуретика и блокатора кальциевых каналов позволяет достичь эффективного контроля АД после перенесенной коронавирусной инфекции у большинства пациентов с артериальной гипертензией.

Литература

1. *Шляхто Е. В., Конради А. О. Виллевальде С. В. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19. Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3):1-20.*

2. *A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. https://ishworld.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/*

3. *Fang L, Karakiulakis G, Roth M.Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020 Mar 11. pii: S2213-2600(20)30116-8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. [Epub ahead of print] https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213- 2600(20)30116-8/fulltext.*

4. *Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.2020;20(1);6-20.*

5. *Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2020; 26(2):124-132.*

6. *Теплова Н.В., Гришин Д.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19. Медицинский алфавит. 2020;(22):56-59.*

7. *Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тыренко В.В. и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Артериальная гипертензия. 2020; 26(3):248-262.*

8. *Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020; 579(7798): 270-3.*

9. *Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А. и др. Ангиотензин-превращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19.Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.2020;97(4):339-345.*

10. *Временные методические рекомендации — профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции 08.02.2021. ВЕРСИЯ-10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доступно по: http://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-ot-08-02-2021-versiya-10/.*

Оригинальные исследования

Влияния ожирения на коморбидность сезонного аллергического ринита и артериальной гипертензии

Ю.В. Усаченко, В.А. Белоглазов

The influence of obesity on the comorbidity of seasonal allergic rhinitis and arterial hypertension

Yu.V. Usachenko, V.A. Beloglazov

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

Ключевые слова: коморбидность, аллергический ринит, артериальная гипертензия, ожирение

Резюме

Влияния ожирения на коморбидность сезонного аллергического ринита и артериальной гипертензии

Ю.В. Усаченко, В.А. Белоглазов

Цель: изучить влияние ожирения на показатели артериального давления, симптомы аллергического ринита и качеств жизни у пациентов с сезонным аллергическим ринитом и артериальной гипертензией.

Материал и методы: обследовано 115 пациентов с сезонным аллергическим ринитом средней степени тяжести. Все пациенты были разделены на две клинические группы: 1 группа – сезонный аллергический ринит без артериальной гипертензии (42 человека), 2 группа – сезонный аллергический ринит с артериальной гипертензией (73 человека). Пациенты обеих групп были разделены на три подгруппы в зависимости от индекса массы тела (с нормальной, избыточной массой тела и ожирением). Симптомы ринита оценивали по шкале TNSS (Total Nazal Symptom Score) 2 раза в день (утром и вечером), для оценки качества жизни использовался стандартизированный опросник качества жизни RQLQ (Rhinitis Quality of Life Questionnaire), контроль частоты сердечных сокращений и артериального давления проводился с помощью 24-часового холтеровского мониторирования. Исследование проводилось в два этапа: за 3-5 месяцев до периода поллинации (1 этап) и в период поллинации причинно-значимых аллергенов (2 этап).

Результаты: У пациентов с мультиморбидностью сезонного аллергического ринита и артериальной гипертензией в сочетании с избыточной массой тела наблюдался более неблагоприятный суточный профиль артериального давления, что проявлялось в статистически значимом повышении среднесуточного систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), а также симптомов ринита (i-TNSS, r-TNSS) в обеих клинических группах в подгруппах с избыточной массой тела и ожирением.

Белоглазов Владимир Алексеевич *– доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». biloglazov@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского. +7(978)7335881 hptt://orcid.org/0000-0001-9640-754X eLibrary SPIN:*

Усаченко Юлия Владимировна *– ассистент, кафедра внутренней медицины №2 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». muravskaya_yuliya@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского. +7(978)7447618 http://orcid.org/0000-0001-5904-986X eLibrary SPIN: 4685-9649*

Выводы: Наиболее выражены симптомы ринита и повышение среднесуточного САД и ДАД было выявлено у пациентов мультиморбидностью сезонного аллергического ринита, артериальной гипертензией и ожирением.

Ключевые слова: коморбидность, аллергический ринит, артериальная гипертензия, ожирение

Abstract

The influence of obesity on the comorbidity of seasonal allergic rhinitis and arterial hypertension

Yu.V. Usachenko, V.A. Beloglazov

Aim: to study the effect of obesity on blood pressure indicators, symptoms of allergic rhinitis and quality of life in patients with seasonal allergic rhinitis and hypertension.

Materials and methods: 115 patients with seasonal allergic rhinitis of moderate severity were examined. All patients were divided into two clinical groups: group 1 – seasonal allergic rhinitis without hypertension (42 people), Group 2 – seasonal allergic rhinitis with hypertension (73 people). Patients of both groups were divided into three subgroups depending on body mass index (normal, overweight and obesity). Rhinitis symptoms were evaluated on the TNSS (Total Nazal Symptom Score) scale 2 times a day (in the morning and in the evening), a standardized quality of life questionnaire RQLQ (Rhinitis Quality of Life Questionnaire) was used to assess the quality of life, the heart rate and blood pressure were carried out using 24-hour Holter monitoring. The study was performed in two stages: 3 to 5 months before the pollination period (stage 1) and during the pollination period of causally significant allergens (stage 2).

Results: Patients with multimorbidity of seasonal allergic rhinitis, hypertension and overweight had a more unfavorable daily blood pressure profile, which was manifested in a statistically significant increase in the average daily systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and rhinitis symptoms (i-TNSS, r-TNSS) in both clinical groups in the subgroups with overweight and obesity.

Conclusions: The most pronounced symptoms of rhinitis and an increase in the average daily SBP and DBP were found in patients with multi-morbid seasonal allergic rhinitis, hypertension and obesity.

Key words: comorbidity, allergic rhinitis, arterial hypertension, obesity

Учитывая широкую распространенность и неуклонный рост заболеваемости, мультиморбидность артериальной гипертензии (АГ), сезонного аллергического ринита (САР) и ожирения является важной проблемой современной медицины.

В настоящее время роль ожирения как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) доказана [1]. Вместе с тем, влияние ожирения на развитие аллергических заболеваний (АЗ) представляется не столь очевидно. Большинство опубликованных исследований показывают, что избыточный вес и ожирение имеют положительную корреляционную связь с развитием атопического дерматита и аллергического ринита (АР) у детей и взрослых [2]. Было также высказано предположение о чрезмерной продукции циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) жировой тканью, что может повышать содержание цитокинов Т-хелперных лимфоцитов 2 типа (Th2) через ЦОГ-2-зависимый простагландин Е-2 (ПГЕ-2), что потенциально способно усиливать аллергические реакции у предрасположенных к ожирению пациентов [2, 3].

Вместе с тем, в научной литературе имеется исследование, в которых взаимосвязь между ожирением и АЗ не выявлена [4].

В предыдущих исследованиях нами было показано, что при мультиморбидности САР, АГ и ожирения зарегистрирован наибольший уровень системного воспаления (по концентрации в периферической крови С-реактивного белка (СРБ)), липополисахаридсвязывающего белка (ЛСБ) и растворимых sCD14 рецепторов, как в периоде обострения САР, так и в периоде ремиссии, что свидетельствует более выраженном уровне персистентного воспаления и важной роли провоспалительных липополисахарид (ЛПС) зависимых механизмов у пациентов с данной мультиморбидностью [5].

Цель исследования

Изучить влияние ожирения на показатели артериального давления (АД), симптомы аллергического ринита и качество жизни у пациентов с САР и АГ.

Материалы и методы

Всего обследовано 115 человек с диагнозом САР средней степени тяжести, проживающих в Республике Крым. По наличию эссенциальной АГ все пациенты были разделены на две клинические группы. 1-я группа пациенты с САР – 42 человека из них было 19 мужчин (45,5%) и 23 женщины (54,5%), средний возраст 43,21 ± 1,3 года; 2-я группа – пациенты с САР и сопутствующей эссенциальной АГ – 73 человека. По данным клинико-инструментального обследования у всех больных 2-й группы АГ была I – II стадии, 1 степени. По возрастному и половому распределению во 2-й клинической группе было 34

мужчин (46,5%) и 39 женщин (53,5%), средний возраст обследованных составлял 45,73 ± 1,1 лет.

При объективном осмотре всем пациентам измеряли рост и вес. Вычисляли и рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) с помощью формулы Кетле:

ИМТ = масса тела в килограммах / (рост в метрах)2.

На следующем этапе исследования пациенты в 1-й и 2-й группах были разделены на три подгруппы в зависимости от ИМТ. При анализе частоты встречаемости ожирения, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, среди пациентов 1-й группы с нормальной массой тела было 20 человек (48%) – подгруппа 1; избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м2) зафиксировано у 12 человек (28%) – подгруппа 2 и ожирение (ИМТ > 30 кг/м2) выявлено у 10 пациентов (24%) – подгруппа 3. При этом в 1 группе ожирение 1 степени (ИМТ 30-34,9 кг/м2) было выявлено у 7 пациентов (17%) и 2 степени (ИМТ 35-39,9 кг/м2) – у 3 пациентов (9%). Среди пациентов 2-й группы с нормальной массой тела было 28 человек (38%) – подгруппа 1; избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м2) была выявлена у 24 человек (33%) – подгруппа 2 и ожирение (ИМТ>30 кг/м2) выявлено у 21 пациента (29%) – подгруппа 3. При этом ожирение 1 степени (ИМТ 30-34,9 кг/м2) было выявлено у 12 пациентов (18%) и 2 степени (ИМТ 35-39,9 кг/м2) – 9 пациентов (6%).

Контрольную группу составили 23 практически здоровых человека без САР и эссенциальной АГ сопоставимых по возрастному и половому распределению. Обследование их проведено однократно.

Диагноз эссенциальная АГ был выставлен на основании критериев Европейского и Российского общества кардиологов [6].

Оценку симптомов ринита проводили по шкале TNSS (Total Nazal Symptom Score) два раза в день (утром и вечером), определяли i-TNSS (немедленная оценка общего балла носовых симптомов в данный момент) и r-TNSS (ретроспективный общий балл носовых симптомов в течение последних 12 часов). Сумму баллов по шкалам i-TNSS и r-TNSS рассчитывали по формуле (2):

Общий балл = (Среднее значение утреннего балла + Среднее значение вечернего балла) / 2.

Чем выше балл, тем менее были контролируемы симптомы САР.

Для оценки качества жизни использовали стандартизированный опросник RQLQ (Rhinitis Quality of Life Questionnaire).

Контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД был выполнен с помощью 24-часового холтеровского мониторирования. Исследование проводили дважды: за 3-5 месяцев до периода поллинации (1 этап) и в период поллинации причинно-значимых аллергенов (2 этап).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программ: статистический пакет «MedStat» (№MS0011) и Statistica 10.0 (StatSoftInc.). Все изучаемые показатели были проверены на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро – Уилка, за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял p≥0,1, за ненормальное распределение принимали значение W-критерия p<0,1. Исследуемые показатели представлены в виде медианы (Me [Q1; Q3]) с указанием Q1-25 и Q3-75 перцентилей их распределения. Для сравнения количественных данных использовались непараметрические методы – критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) для двух независимых выборок и критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) для сравнения двух зависимых выборок. Различия расценивали как статистически значимые при достигнутом уровне значимости p<0,05.

Результаты

Данные о ИМТ в клинических группах представлены в таблице 1. Достоверно значимое отличие по ИМТ установлено между 2-й группой и контрольной группой, p=0,001, а также между 1-й и 2-й группой p=0,017. Достоверно значимых различий между 1-й группой и контрольной группой не было выявлено, p>0,05. В 1-й группе медиана ИМТ составила 25,3 [23,1; 28,7] кг/м2, что достоверно ниже данного показателя 2-й группы – 28,7 [24,9; 30,8] кг/м2, p=0,017. Пациенты с САР и АГ имели ИМТ выше, чем больные с САР в 1-й клинической группе.

Результаты изучения динамики показателей среднесуточного мониторирования ЧСС и АД у пациентов в зависимости от ИМТ представлены в таблице 2. По данным представленным в таблице 2, показатели среднесуточной ЧСС, САД и ДАД во 2-й группе пациентов были выше, чем соответствующие показатели в 1-й клинической группе.

В 1-й группе достоверных различий между подгруппами не было выявлено ни в период поллинации причинно-значимых аллергенов, ни в период ремиссии САР. Наивысшие показатели среднесуточной ЧСС были зафиксированы в период обострения САР (2 этап) у пациентов 2-й группы в подгруппе пациентов с ожирением – 92 [86; 95] удара в минуту, однако в период поллинации причинно-значимых аллергенов достоверных различий во 2-й группе между подгруппами не было выявлено. Во 2-й группе установлена достоверная разница в период ремиссии САР по уровню среднесуточной ЧСС среди пациентов с нормальной массой тела и ожирением, p<0,001, а также среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением, p<0,001.

Наивысшие показатели среднесуточного САД были зафиксированы в период обострения САР (2 этап) среди пациентов 2-й группы в подгруппе с ожирением – 155 [144; 159] мм рт.ст., что было достоверно выше соответствующего показателя у пациентов 1-й группы с ожирением, p=0,048. При сравнительном анализе между подгруппами пациентов 1-й группы в период обострения установлена достоверная разница между больными с нормальной мас-

Табл. 1.

Индекс массы тела в исследуемых группах.

Показатель	Группа 1 n=42	Группа 2 n=73	Контрольная группа n=23	Значимость различий
	Me [Q_{25};Q_{75}]			
Имт, кг/м^2	25,3 [23,1; 28,7]	28,7 [24,9; 30,8]	24,6 [21,8; 25,8]	p_1-к=0,179 p_2-к=0,001* p_{1-2}=0,017*

Примечание:
*$p_к$ – достоверность различия при p<0,05 с контрольной группой, согласно U-критерия Манна-Уитни
* – достоверность различия при p<0,05 между группами по количественным признакам выявлены с использовани-

сой тела и избыточным весом, а также между подгруппой с нормальной массой тела и ожирением, p=0,001 и p<0,001 соответственно. В период ремиссии САР (1 этап) в 1-й группе установлена достоверная разница между подгруппой с нормальной массой тела и ожирением и между избыточным весом и ожирением, соответственно p<0,001 и p=0,042.

Во 2-й группе в периоде обострения САР установлена достоверная разница между подгруппой с нормальной массой тела и подгруппой ожирением и между подгруппой избыточным весом и ожирением, соответственно p=0,005 и p=0,028. В период ремиссии САР во 2-й группе установлена достоверная разница между подгруппой нормальной массой тела и ожирением, p=0,001.

Наивысшие показатели среднесуточного ДАД были выявлены в периоде обострения САР (2 этап) у пациентов 2-й группы с САР, АГ и ожирением – 97 [93; 100] мм. рт.ст., что достоверно выше по сравнению с пациентами 1-й группы с САР и ожирением – 86 [74; 96] мм рт. ст., p=0,041.

Во 2-й группе в период обострения САР (2 этап) установлена достоверная разница между всеми подгруппами p=0,008, p<0,001, p=0,027. В период ремиссии САР (1 этап) установлена достоверная разница между подгруппой нормальной массой тела и ожирением, p=0,018.

В 1-й группе в период ремиссии САР установлена достоверная разница между подгруппой нормальной массой тела и ожирением, p=0,029.

Согласно данных представленных в таблице 3, наиболее выраженные симптомы ринита по опросникам i-TNSS и r-TNSS были зарегистрированы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в обеих клинических группах. При сравнительном анализе в 1-й группе между подгруппами было выявлены достоверные различия между симптомами ринита у пациентов 1-й и 3-й и 2-й и 3-й подгруппами по ИМТ, соответственно для шкалы i-TNSS p<0,001 и p=0,016, а также для шкалы r-TNSS между 1-й и 2-й подгруппой, p<0,001 и 1-й и 3-й подгруппой, p<0,001.

Во 2-й группе были выявлены достоверные различия между 1-й и 3-й подгруппой и 2-й и 3-й подгруппой, соответственно для шкалы i-TNSS p<0,001 и p<0,001, а также для шкалы r-TNSS между 1-й и 2-й подгруппой, p=0,008 и 1-й и 3-й подгруппой, p<0,001.

При анализе вопросника RQLQ в 1-й группе выявлено достоверная разницу между 1-й и 3-й подгруппой, p<0,001 и 2-й и 3-й подгруппой, p=0,016. Во 2-й группе достоверных различий между подгруппами не было выявлено.

Обсуждение

Как было выявлено в настоящем исследовании, пациенты с коморбидностью САР и АГ имели более высокий ИМТ, по сравнению с пациентами 1-й группы с САР (p=0,017), что доказывает более значимую патогенетическую связь избыточной массы тела и ожирения с АГ, чем с САР. Вместе с тем, ожирение оказывало негативное влияние не только на суточный профиль АД, что проявлялось в статистически значимом повышении среднесуточного САД и ДАД, но и усугубляло течение САР, что проявлялось более выраженными носовыми симптомами (r-TNSS) у пациентов с САР и АГ во 2-й клинической группе, по сравнению с изолированным течением САР в 1-й группе. Наиболее высокий уровень носовых симптомов (i-TNSS, r-TNSS), выявлено у пациентов с ожирением в обеих клинических группах.

Необходимо отметить, что на показатель ЧСС наиболее значимо влиял факт обострения САР или его ремиссии. При этом данный показатель, естественно, был выше в период поллинации причинно-значимых аллергенов в обеих группах. Достоверные различия между подгруппами по ИМТ были выявлены по показателю ЧСС лишь во 2-й группе в периоде ремиссии САР: у пациентов с ожирением данный показатель был выше, чем у пациентов с избыточной и нормальной массой тела.

Жировая ткань все чаще признается исследователями как орган, относящийся к иммунной системе. В последнее время зарубежными и отечественными учёными активно исследуется наличие взаимосвязи избыточного количества жировой ткани в организме с изменениями в системе иммунного реагирования [7].

На данный момент не вызывает сомнений, тот факт, что жировая ткань является метаболически высоко активной и участвует не только в депонировании жиров и их своевременной мобилизации, но и в регуляции ряда обменных процессов в масштабах всего организма [8]. Исследования биохимических

ем критерия Манна – Уитни.

Табл. 2.

Уровень среднесуточного ЧСС, САД и ДАД у пациентов 1-й и 2-й группы в зависимости от ИМТ

Показатели	Контрольная группа n=23	Этап	Группа 1 (n=42)			Значимость различий между подгруппами
			1 подгруппа n=20	2 подгруппа n=12	3 подгруппа n=10	
			Me [Q25;Q75]			
Ср ЧСС	70 [64,5; 77,5]	1 этап	69 [65; 75]. p_1-к=0,724	71 [69; 72]* p_2-к=0,922	72 [62; 84]. p_3-к=0,757	p_{1-2}=0,984 p_{1-3}=0,664 p_{2-3}=0,103
		2 этап	74 [65; 80]▲ p_1-к=0,489	81 [72; 87]* p_2-к=0,014	84 [69; 95]. p_3-к=0,049	p_{1-2}=0,172 p_{1-3}=0,096 p_{2-3}=0,349
СрСАД мм рт.ст.	124,5 [119; 126,5]	1 этап	117 [113,5; 127]▲ p_1-к=0,146	125,5 [114; 134]* p_2-к=0,815	130 [129; 138]* p_3-к<0,001к	p_{1-2}=0,412 p_{1-3}<0,001# p_{2-3}=0,042#
		2 этап	118 [115,5; 129]▲ p_1-к=0,498	136 [130; 142]* p_2-к<0,001	139,5 [139; 147]*▲ p_3-к<0,001	p_{1-2}=0,001# p_{1-3}<0,001# p_{2-3}=0,136
Ср ДАД мм рт.ст.	70 [68; 74,5]	1 этап	68,5 [67; 78]. p_1-к=0,075	73 [64; 92]. p_2-к=0,710	78,5 [76; 89]. p_3-к=0,001	p_{1-2}=0,725 p_{1-3}=0,018# p_{2-3}=0,221
		2 этап	77 [67,5; 86,5]. p_1-к=0,146	79 [70,5; 89]. p_2-к=0,022	86 [74; 96]▲ p_3-к=0,018	p_{1-2}=0,309 p_{1-3}=0,178 p_{2-3}=0,573
-1 подгруппа n=28 2 подгруппа n=24			Группа 2 (n=73)			-
			3 подгруппа n=21			
СрЧСС	70 [64,5; 77,5]	1 этап	68 [63; 73]* p_1-к=0,241	69 [64; 71]* p_2-к=0,515	80 [75; 88]* p_3-к<0,001	p_{1-2}=0,632 p_{1-3}<0,001# p_{2-3}<0,001#
		2 этап	82 [74; 88]*▲ p_1-к<0,001	84 [75; 100]* p_2-к<0,001	92 [86; 95]* p_3-к<0,001	p_{1-2}=0,207 p_{1-3}=0,303 p_{2-3}=0,963
Ср САД мм рт.ст.	124,5 [119; 126,5]	1 этап	128 [119,5;133]*▲ p_1-к=0,095	129 [117; 136]* p_2-к=0,111	134 [129; 141]* p_3-к<0,001	p_{1-2}=0,366 p_{1-3}=0,001# p_{2-3}=0,056
		2 этап	137 [130,5;145]*▲ p_1-к<0,001	140 [136,5; 149]* p_2-к<0,001	155 [144; 159]*▲ p_3-к<0,001	p_{1-2}=0,133 p_{1-3}=0,005# p_{2-3}=0,028#
СрДАД мм рт.ст.	70 [68; 74,5]	1 этап	73 [67; 80]* p_1-к=0,450	75,5 [70; 85,5]* p_2-к=0,012	81 [71; 89]. p_3-к=0,004	p_{1-2}=0,172 p_{1-3}=0,029# p_{2-3}=0,205
		2 этап	76 [70; 86]* p_1-к=0,013	86,5 [77; 96]* p_2-к<0,001	97 [93; 100]▲ p_3-к<0,001	p_{1-2}=0,008# p_{1-3}<0,001# p_{2-3}=0,027#

Примечание:

#p_{1-2}<0,05, p_{1-3}<0,05, p_{2-3}<0,05 – достоверность различий между соответствующими подгруппами в зависимости от ИМТ, согласно U-критерия Манна-Уитни

$p_к$ – достоверность различия при p<0,05 с контрольной группой, согласно U-критерия Манна-Уитни

* – достоверность различий при p<0,05 и выше между 1 и 2 этапом исследования в данной подгруппе по ИМТ, согласно Т-критерия Вилкоксона

▲ – достоверность различия при p<0,05 и выше между соответствующими подгруппами 1 и 2 клинических групп, согласно U-критерия Манна-Уитни

процессов в адипоцитах показали, что их активность не ограничивается влиянием на метаболические процессы. В исследованиях G.S. Hotamisligil и соавт. вначале 1990-х гг. было выявлено в клетках жировой ткани высокий уровень экспрессии ряда регуляторных факторов (цитокинов), принимавших участие в формировании и поддержании воспалительных процессов в организме [8, 9]. Полученные данные изменили представления об ожирении как о состоянии, связанном только с избыточным накоплением жировой ткани и приводящем лишь к увеличению массы тела. Гипертрофия адипоцитов, имеющая место при ожирении, существенно изменяет нормальную функцию жировой ткани и ее клеточный состав. На сегодняшний день ожирение считается системным явлением, связанное с состоянием хронического воспаления слабой степени [10]. Как известно, некоторые хемокины, продуцируемые адипоцитами (адипокинами), могут выполнять про-воспалительную функцию и вовлекаться в патогенез бронхиальной астмы (БА), например интерлейкин (ИЛ)-6, эотаксин, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-(), лептин, грелин. Другие молекулы, вовлеченные в патогенез БА (трансформирующий фактор роста бета 1) также могут секретироваться в значительных количествах адипоцитами [11]. В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что патологические компоненты, объединенные понятием метаболического синдрома, имеют в патогенезе много общих черт, связанных с активацией воспалительных процессов в ряде органов и тканей, включая жировую и мышечную. Одним из следствий такого подхода является широко известная и во многом подтвержденная воспалительная модель возникновения атеросклеротических изменений сосудистого русла с развитием цереброваскулярной болезни и ишемической болезни сердца (ИБС) [8].

В исследованиях Hotamisligil G.S., 2006 [12] было показано, что при ожирении происходит существенная пролиферация клеток макрофагального типа в жировой ткани. При этом в ней повышаются уровни продукции таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-(и один из факторов хемотаксиса моноцитов, что может объяснять более тяжелое течение БА при сопутствующем ожирении [8]. Сделаны выводы, что это приводит к активации внутриклеточных сигнальных систем в адипоцитах и экспрессии

Табл. 3.

Показатели симптомов ринита и качества жизни у пациентов 1-й и 2-й группы в зависимости от ИМТ

Показатели	Группа 1 (n=42)			Значимость различий между подгруппами
	1 подгруппа n=20	2 подгруппа n=12	3 подгруппа n=10	
	Me [Q25;Q75]			
i-TNSS	1,62 [1,5; 1,75]*	1,71 [1,5; 2,31]	2,88 [2.25; 3,0]	p_{1-2}=0,502 p_{1-3}<0,001# p_{2-3}=0,016#
r-TNSS	1,63 [1,5; 1,81]*	2,13 [1,88; 2,5]	2,88 [2.25; 2,88]	p_{1-2}<0,001# p_{1-3}<0,001# p_{2-3}=0,078
RQLQ	49 [44; 61]*	65 [56; 69]	70 [65; 82]	p_{1-2}=0,004# p_{1-3}<0,001# p_{2-3}=0,044#
	Группа 2 (n=73)			
	1 подгруппа n=28	2 подгруппа n=24	3 подгруппа n=21	
i-TNSS	1,88 [1,69; 2,13]*	1,75 [1,63; 2,06]	3,0 [2.25; 3,0]	p_{1-2}=0,497 p_{1-3}<0,001# p_{2-3}<0,001#
r-TNSS	2,0 [1,75; 2,19]*	2,25 [2,0; 2,5]	2,5 [2.25; 2,63]	p_{1-2}=0,008# p_{1-3}<0,001# p_{2-3}=0,058
RQLQ	57 [47; 90]*	72 [57; 88]	86 [53; 103]	p_{1-2}=0,201 p_{1-3}=0,089 p_{2-3}=0,338

Примечание:

#p_{1-2}<0,05, p_{1-3}<0,05, p_{2-3}<0,05 – достоверность различий между соответствующими подгруппами в зависимости от ИМТ

* – достоверность различий p<0,05 и выше между соответствующими подгруппами по ИМТ 1 и 2 клинических групп, согласно U-критерия Манна-Уитни

указанных выше факторов, осуществляющих хемотаксис макрофагов и способствующих их миграции в жировую ткань. Последние в свою очередь активируют и усиливают воспалительные процессы во всей жировой ткани организма [13]. Впоследствии происходит генерализация воспаления с повышением синтеза провоспалительных цитокинов таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и СРБ [8].

В нашем предыдущем исследовании было выявлено повышение СРБ, ЛСБ и растворимой формы sCD14 у больных с мультиморбидностью САР, АГ и ожирения в периоде поллинации причинно-значимых аллергенов, что вероятно, является отражением повышенной проницаемости слизистых оболочек для ЛПС, а при сопутствующем ожирении – степени метаболической эндотоксиемии, возрастающей при обострении САР в периоде поллинации причинно-значимых аллергенов, что создает условия для потенцирования эндотелиальной дисфункции [5].

Таким образом, очевидно, что избыточная масса тела все-таки негативно влияет на уровень активности системного воспаления [8] в организме.

Выводы

Пациенты с коморбидностью САР и эссенциальной АГ имели более высокий ИМТ, по сравнению с пациентами 1-й группы с САР (p=0,017), что доказывает более значимую патогенетическую связь избыточной массы тела и ожирения с АГ, чем с САР.

Показатели ЧСС были выше при обострении САР в обеих группах. Однако 1-й группе у пациентов САР без сопутствующей АГ достоверных различий между подгруппами по ИМТ не было выявлено ни в периоде обострения САР, ни в период ремиссии, а во 2-й группе у пациентов с САР с АГ достоверно более высокие показатели ЧСС были выявлены у пациентов с ожирением только в периоде ремиссии САР.

У пациентов с мультиморбидностью САР и АГ в сочетании с избыточной массой тела наблюдался более неблагоприятный суточный профиль АД, что проявлялось в статистически значимом повышении среднесуточного САД и ДАД в обеих клинических группах в подгруппах с избыточной массой тела и ожирением.

Ожирение приводит к утяжелению общего балла носовых симптомов (r-TNSS) у пациентов с САР и АГ во 2-й клинической группе, по сравнению с изолированным течением САР в 1-й группе. Наиболее высокий уровень носовых симптомов (i-TNSS, r-TNSS), выявлено у пациентов с ожирением в обеих клинических группах.

По данным вопросника RQLQ статистически значимых различий между группами не было выявлено, что говорит о том, что симптомы ринита одинаково негативно влияют на качество жизни пациентов.

Источник финансирования

Отсутствует.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардиальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17 (4):254-263. doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-254-263*

2. *Irei A.V., Takahashi K., Le D. et al. Obesity is associated with increased risk of allergy in Vietnamese adolescents. European Journal of Clinical Nutrition. 2005; 59:571-577. doi:10.1038/sj.ejcn.1602120*

3. *Matarese G. Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. Eur. Cytokine Netw. 2000; 11:7-14.*

4. *Shore S.A. Mechanistic Basis for Obesity-related Increases in Ozone-induced Airway Hyperresponsiveness in Mice. Ann Am Thorac Soc. 2017; 14(5):357-362. doi: 10.1513/AnnalsATS.201702-140AW*

5. *Усаченко Ю.В., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Системное воспаление, уровень липополисахарид-связывающего белка и растворимых sCD14 рецепторов при коморбидности сезонного аллергического ринита, эссенциальной артериальной гипертензии и ожирения. Патогенез. 2020; 18(3):61-67. doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.61-67*

6. *Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014; 19(1): 7-94.*

7. *Кулакова А.С., Снимщикова И.А., Плотникова М.О. Особенности состояния STAT-сигнальной системы у пациентов с ожирением. Медицинский вестник Башкортостана. 2020; 15:2(86):22-25.*

8. *Шартанова Н.В., Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Сочетание бронхиальной астмы и ожирения: современные представления о проблеме. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2015; 2-3(48): 40-49.*

9. *Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J. Clin. Invest. 2003; 112(12):1785-1788. doi: 10.1172 / JCI20514.*

10. *Murphy A., Tantisira K.G., Soto-Quirós M.E. et al. PRKCA: a positional candidate gene for body mass index and asthma. Am. J. Hum. Genet. 2009; 85(1):87-96. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.06.011*

11. *Tremblay K., Lemire M., Provost V. et al. Association study between the CX3CR1 gene and asthma. Genes. Immun. 2006; 7(8):632-639. DOI: 10,1038 / sj.gene.6364340*

12. *Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006; 444(7121):860-867. DOI: 10.1038 / nature05485*

13. *Nguyen M.T., Satoh H., Favelyukis S. et al. JNK and tumor necrosis factor-alpha mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. J. Biol. Chem. 2005; 280(42):35361-35371. doi: 10.1074/jbc.M504611200*

Опыт клинициста

Клинический случай аутоиммунного полигландулярного синдрома

О.В. Глушкова, И.Н. Репинская, И.А. Яцков, Н.А. Шадчнева, Э.Э. Халилова

Clinical case of autoimmune polyglandular syndrome

O.V. Glushkova, I.N. Repinskaya, I.A. Yatskov, N.A. Shadchneva, E.E. Khalilova Summary

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

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, синдром полигландулярной недостаточности, APS-2, синдром Шмидта, эндокринные железы.

Резюме

Клинический случай аутоиммунного полигландулярного синдрома

О.В. Глушкова, И.Н. Репинская, И.А. Яцков, Н.А. Шадчнева, Э.Э. Халилова

В статье дано описание аутоиммунного полигландулярного синдрома – поражения нескольких эндокринных желез, приводящего к их недостаточности – редко встречающейся аутоиммунной патологии. Приведена классификация аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС), дана подробная характеристика 4 типов (АПС 1, АПС 2, АПС 3, АПС 4). На клиническом примере подробно показано наблюдение больного в возрасте 21 года, который находился на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» (г. Симферополь) с диагнозом: Хроническая надпочечниковая недостаточность, тяжелая форма, сахарный диабет 1-го типа, диабетическая непролиферативная ретинопатия, диабетическая нефропатия, хронический аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз. В стационаре было проведено обследование пациента, по результатам которого было назначено лечение. На фоне заместительной гормональной терапии инсулином, L-тироксином, глюкокортикоидными гормонами состояние улучшилось, больной может выполнять необходимый объем нагрузки. Особенность АПС 2 – у больного сначала был выявлен сахарный диабет 1-го типа с последующим присоединением хронического аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза, первичной надпочечниковой недостаточности.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, синдром полигландулярной недостаточности, APS-2, синдром Шмидта, эндокринные железы.

Abstract

Clinical case of autoimmune polyglandular syndrome

O.V. Glushkova, I.N. Repinskaya, I.A. Yatskov, N.A. Shadchneva, E.E. Khalilova Summary

The article describes the autoimmune polyglandular syndrome (APS) – the defeat of several endocrine glands, leading to their failure – a rare autoimmune pathology. The classification of autoimmune

Репинская Ирина Николаевна *– ассистент кафедры внутренней медицины №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail – repinskaya.irina@mail.ru*
Яцков Игорь Анатольевич *– ассистент кафедры внутренней медицины №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail – egermd@yandex.ru*
Шадчнева Наталья Александровна *– к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail – shadchneva@gmail.com*
Халилова Эвелина Эдемовна *– врач-эндокринолог эндокринологического отделения, ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», e-mail – ordarulit21@mail.ru*
Глушкова Ольга Васильевна *– к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail – larisa-telichko@mail.ru*

polyglandular syndrome is given, detailed characteristics of 4 types are given (APS 1, APS 2, APS 3, APS 4). On a clinical example, the observation of a 21-year-old patient is shown in detail, who was hospitalized in the endocrinology department of the hospital named after N. A. Semashko (Simferopol) with a diagnosis of chronic adrenal insufficiency, severe form, type 1 diabetes mellitus, diabetic nonproliferative retinopathy, diabetic nephropathy, chronic autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism. In the hospital, the patient was examined, according to the results of which treatment was prescribed. Against the background of hormone replacement therapy with insulin, L-thyroxine, glucocorticoid hormones, the condition improved, the patient can perform the required amount of load. The peculiarity of APS 2 – the patient was first diagnosed with type 1 diabetes mellitus, followed by the addition of chronic autoimmune thyroiditis and hypothyroidism, primary adrenal insufficiency.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome, polyglandular insufficiency syndrome, APS-2, Schmidt syndrome, endocrine glands.

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) – редко встречающаяся аутоиммунная патология. АПС – это поражение нескольких эндокринных желез, приводящее к их недостаточности. Может сочетаться с неэндокринными аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани, гематологическими, желудочно-кишечными и другими поражениями [1]. Впервые АПС был описан английским эндокринологом Т. Аддисоном (1855 г.), который представил клинический случай пациента с надпочечниковой недостаточностью, витилиго и пернициозной анемией [2].

Классификация АПС была представлена в 1980 году (C. Betterle и R. Zenchette), модифицирована 2001 году [2, 3, 4, 5]. В ней выделены 4 типа АПС:

АПС 1 – моногенное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Является следствием мутации гена AIRE. Известно более 70 мутаций [2, 3]. Чаще болеют лица мужского пола. Так как начало болезни приходится на детский возраст (10-12 лет) – АПС 1 также называют ювенильной аутоиммунной полиэндокринопатией или синдромом Уитакера [2]. Развитие заболевания постепенное, в течение нескольких лет или даже десятков лет [2, 4, 5, 6]. Диагноз ставится при наличии 2 из 3 компонентов клинической триады: гипопаратиреоз, недостаточность надпочечниковых желез, кандидоз кожи и слизистых. При наличии у пациента родственника первой линии родства с установленным диагнозом АПС 1 – для постановки диагноза достаточно одного компонента [4, 5]. Четкой последовательности возникновения компонентов нет. Дальнейшее течение АПС 1 может сопровождаться присоединением других аутоиммунных заболеваний (АИЗ): алопеции, аутоиммунного тиреоидита (АИТ), пернициозной анемии, СД 1-го типа, первичного гипогонадизма, витилиго, аутоиммунного гепатита, васкулитов [2, 4, 5, 6, 7].

АПС 2 – многофакторный патологический процесс с наследственной предрасположенностью и дефектной экспрессией антигенов системы HLA (DR3/DR4, CTLA-4, HLA-B8, MICA5.1) на клетках эндокринных желез, возникающей под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды [2, 6]. Развивается в возрасте 20-33 лет (чаще у женщин), манифестирует хронической надпочечниковой недостаточностью (ХНН) и дальнейшим присоединением (в течение 10 и более лет) СД 1-го типа, АИТ и/или диффузного токсического зоба (ДТЗ). Также возможны воспалительные процессы в плевре и перикарде, поражения зрительных нервов, целиакия, опухолевые процессы в гипофизе [2, 4, 6, 8]. Может наследоваться представителями одной семьи на протяжении нескольких поколений.

АПС 3 – сочетание АИЗ щитовидной железы (ЩЗ) с другими эндокринными и неэндокринными аутоиммунными патологиями при отсутствии нарушения функции коры надпочечников и гипопаратиреоза. Проявляется у взрослых, отличается от АПС 2 только клинической картиной. У больных возможно наличие АИЗ ЩЖ (АИТ, ДТЗ, эндокринная офтальмопатия, идиопатическая микседема) в сочетании с другими аутоиммунными как эндокринными, так и неэндокринными заболеваниями (кроме ХНН и гипопаратиреоза) [2, 4, 9]. Имеет подтипы [10], которые включают:

3A – СД 1-го типа, болезнь Хирата (аутоиммунный инсулиновый синдром), лимфоцитарный гипофизит, преждевременное угасание функции яичников (гипергонадотропный гипогонадизм).

3B – хронический атрофический гастрит, пернициозную анемию, целиакию, хронические воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз.

3C – витилиго, алопецию, миастению, синдром мышечной скованности, рассеянный склероз.

3D – системную красную волчанку, дискоидную красную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), серонегативный ревматоидный артрит, увеит, анкилозирующий спондилит, системный склероз, синдром Шегрена, болезнь Верльгофа, антифосфолипидный синдром, васкулиты [2, 3, 4, 9].

АПС 4 – первичная ХНН в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями (гипогонадизм, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, *myasthenia gravis,* алопеция, витилиго) [2, 4, 5]. Заболевание может сопровождаться присоединением новых клинических проявлений АИЗ и вариант АПС может

быть изменен [4, 5, 6, 7].

Наряду с манифестной формой заболевания выделяют неполную (латентную) форму АПС [2, 4, 6, 10].

Цель и задачи

В своей статье мы хотим на клиническом примере показать особенности аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа.

Материал и методы

Под нашим наблюдением был больной П., 21 г., который находился на стационарном лечении в эндокринологическом отделении больницы им. Семашко с диагнозом: ХНН, тяжелая форма (впервые выявленная), СД 1-го типа, диабетическая непролиферативная ретинопатия, диабетическая нефропатия С1, А2 (скорость клубочковой фильтрации по CKD-EP1 106 мл/мин/1,73 м^2). Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), субклинический гипотиреоз.

Жалобы при поступлении: выраженная слабость, утомляемость, сонливость, головная боль, головокружение, потемнение кожных покровов, одышка, сердцебиение и перебои в работе сердца, понижение АД до 60/40 мм рт. ст., понижение аппетита, тошнота. Анамнез: в феврале 2017 года, после перенесенного гриппа, развился кетоз, повышение гликемии.

Результаты и обсуждение

По результатам клинического обследования был поставлен диагноз: СД 1-й тип. Назначена интенсивная инсулинотерапия: Новорапид (утро 4-6 ЕД, обед 4-6 ЕД, ужин 4-6 ЕД) и Левимир (в 21.00-12-14 ЕД). Целевой уровень HbA1c < 6,5%, целевой уровень глюкозы плазмы натощак < 6,5 ммоль/л, через 2 часа после еды – < 8,0 ммоль/л. Больной проводил самоконтроль, соблюдал рекомендованную диету № 9. HbA1c < 6,5-6,2%. С мая 2019 года больной с Левимира переведен на инсулин Тресиба 10 ЕД в 22.00.

С конца февраля 2019 года состояние больного ухудшилось, появилась слабость, плохая переносимость психоэмоциональной и физической нагрузки, снизился аппетит, появилась тошнота, участились гипогликемические состояния. Проведенное обследование выявило повышение в крови ТТГ 5,8 ммоль (при норме 0,27-4,2 ммоль), понижение Т4 свободного до 9,6 пмоль/л (норма 10-22 пмоль/л), АТ к ТПО – 320 Ед/мл (норма 0-30 Ед/мл). Был диагностирован ХАИТ, гипотиреоз. Назначено лечение L-тироксином – 100 мкг/сут. На фоне лечения ТТГ в мае понизился до 2,8 ммоль, однако самочувствие больного не улучшилось – слабость, утомляемость, понижение аппетита, тошнота, потемнели кожные покровы (цвет загара), понизилось АД (периодически до 60/40 мм рт. ст.). Кортизол сыворотки крови 2,4 мкг/дл (норма 6,2-19,4 мкг/дл), АКТГ 1948 пг/мл (норма 7,2-63,6 пг/мл), альдостерон 12 пг/мл (норма 22,1-353 пг/мл), калий 5,9 ммоль/л (норма 3,4-5,3 ммоль/л), натрий 135,4 ммоль/л (норма 137-150 ммоль/л). Диагноз: ХНН. Назначено лечение – Преднизолон (утро 10 мг, в 16.00-5 мг). Самочувствие несколько улучшилось. Больной направлен в эндокринологическое отделение больницы ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» (г. Симферополь). Переведен на Кортеф (10 мг – в 7.00, 5 мг – в 12.00) и Кортинеф (0,1 мг 2 раза в нед.). К диете №9 добавлена коррекция – досаливание пищи (+5-6 г), прием аскорбиновой кислоты (0,5 г х 3 раза), ограничение калийсодержащих продуктов. Состояние больного улучшилось, гликемия и АД стабилизировались, кожные покровы нормальной окраски и сухости. ЧСС 72 уд/в мин, АД 110/70 мм рт. ст.

Выводы

Особенность АПС 2 – у больного сначала был выявлен СД 1-го типа с последующим присоединением ХАИТ и гипотиреоза, первичной надпочечниковой недостаточности. На фоне заместительной гормональной терапии инсулином, L-тироксином, глюкокортикоидными гормонами состояние улучшилось, больной может выполнять необходимый объем нагрузки. Рекомендовано дальнейшее наблюдение.

Литература

1. *Петунина, Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Клинический случай аутоиммунного полигландулярного синдрома второго типа // Клиническая и экспериментальная тиреоидология.- 2013. – № 9(1). – С. 47-50.*
2. *Давыдчик Э.В., Снежицкий В.А., Никонова Л.В., Тишковский С.В. Эндокринные аспекты эндокринных полигландулярных синдромов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 2. – С. 15-21.*
3. *Ларина А. А., Шаповальянц О.С., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Диагностика и лечение аутоиммунного полигландулярного синдрома у взрослых // Клиническая медицина. – 2012. – № 8. – С. 64-66.*
4. *Ларина А. А., Трошина Е. А., Иванова О. Н. Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 3. – С. 43-52.*
5. *Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). ACTA BIO MEDICA. 2003; 74:9-33.*
6. *Kahaly G. J. Polyglandular autoimmune syndromes. European Journal of Endocrinology.2009; 161(1):11-20.*
7. *Neufeld M., Blizzard R. M. Polyglandular autoimmune diseases. Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders – New York: Academic Press. 1980:357-65.*
8. *Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.М. Издательство М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 937-943.*
9. *Нерсесян С.А., Гогян Н.В., Крнатян Р. Н. Особенности клинического течения аутоиммунного полигландулярного синдрома типа 3. Медицинская наука Армении НАН РА.2010; 2: 87-92.*
10. *Ларина А.А., Трошина Е.А. Латентные формы аутоиммунного полигландулярного синдрома взрослых: особенности диагностики и ведения пациентов // Терапевтический архив.- 2014. – № 10. – С. 73-76.*

Опыт клинициста

Неврологические осложнения болезни Такаясу

Е.А. Савчук, Е.Д. Шклярук, Е.О. Савчук

Neurological complications of Takayasu's disease

E.A. Savchuk, E.D. Shklyaruk, E.O. Savchuk

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

Ключевые слова: неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу), неврологические осложнения, клиническое наблюдение

Резюме

Неврологические осложнения болезни Такаясу

Е.А. Савчук, Е.Д. Шклярук, Е.О. Савчук

Болезнь Такаясу – гигантоклеточный артериит, преимущественно поражающий крупные артерии: дугу аорты, ее ветви, реже – нисходящую аорту. Клинические проявления заболевания связаны с неспецифическими симптомами системной воспалительной активности и проявлением прогрессирования ишемических изменений вследствие поражения различных отделов сосудистого русла, в том числе брахиоцефальных артерий. Поражение нервной системы развивается у 60% больных и обусловлено дисциркуляторной энцефалопатией. При выраженном (50% и более) сужении просвета сосуда или при двустороннем поражении общих сонных артерий возникают обморочные состояния, эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения.

Болезнь Такаясу является одной из редких причин развития инфарктов мозга в молодом возрасте. Ишемический инсульт, возникающий в молодом возрасте, всегда представляет собой сложную диагностическую задачу с точки зрения идентификации его причин. С целью привлечения внимания врачей неврологов, терапевтов и врачей общей практики описан клинический случай дебюта заболевания с неврологических проявлений. Ключевую роль в диагностике неспецифического аортоартериита играет компьютерная томография в ангиорежиме.

Ключевые слова: неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу), неврологические осложнения, клиническое наблюдение.

Abstract

Neurological complications of Takayasu's disease

E.A. Savchuk, E.D. Shklyaruk, E.O. Savchuk

Takayasu disease is a giant cell arteritis, mainly affecting large arteries: the arc of the aorta, its branches, less often – the downward aorta. Clinical manifestations of the disease are associated with non-specific symptoms of systemic inflammatory activity and the manifestation of the progression of ischemic changes

Савчук Елена Александровна, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: Elena_Savchuk12@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Шклярук Екатерина Дмитриевна, *врач-стажер ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко». Контактная информация: tcimbal.ek@yandex.ru, 295014, г. Симферополь, ул. Киевская, 69, ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»*

Савчук Елена Олеговна, *врач-невролог ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская городская клиническая больница № 7». Контактная информация: D_S13@mail.ru, 295024, Республика Крым, г. Симферополь, ул. 60 Лет Октября, д. 30, ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская городская клиническая больница № 7».*

due to the damage of various departments of the vascular bed, including brachycephalic arteries. Damage to the nervous system develops in 60% of patients and is caused by discirculatory encephalopathy. With a pronounced 50% or more narrowing of the vascular lumen or bilateral damage to common carotid arteries there are fainting conditions, episodes of acute cerebral circulatory disorders. Takayasu disease is one of the rare causes of brain infarction at a young age. Ischemic stroke, which occurs at a young age, is always a complex diagnostic task in terms of identifying its causes. In order to attract the attention of neurologists, therapists and general practitioners described a clinical case of the debut of the disease with neurological manifestations. The key role in the diagnosis of non-specific aorthoarteritis is played by computed tomography in angio mode.

Keywords: non-specific aorthoarteritis (Takayasu disease), neurological complications, clinical observation.

Введение

Болезнь Такаясу (БТ) – гигантоклеточный артериит, преимущественно поражающий крупные артерии: дугу аорты, ее ветви, реже-нисходящую аорту [3].

Заболевание встречается повсеместно, но преимущественно у жителей Юго-Восточной Азии, Японии и Южной Америки. Распространенность БТ – 2,6 случая на 1000000 населения, болеют преимущественно женщины молодого возраста [1, 12].

Этиология БТ неизвестна, но существует теория о генетической предрасположенности, которая приводит к аутоиммунному поражению стенки крупных артерий. Патоморфологически при данной патологии выявляются инфильтрация сосудистой стенки с частичным некрозом и последующим склерозированием, ведущим к прогрессирующему стенозу и окклюзии сосуда. В результате истончения стенки могут формироваться аневризмы [3].

Клинические проявления БТ связаны с неспецифическими симптомами системной воспалительной активности (длительная лихорадка, снижение массы тела, общая слабость, головные боли, артралгии, боли в мышцах) и проявлением прогрессирования ишемических изменений вследствие поражения различных отделов сосудистого русла (синдром перемежающейся хромоты верхних конечностей, ощущение слабости, боли в проксимальных отделах конечностей; аортальная недостаточность, боли в грудной клетке, одышка и сердцебиение, приступы стенокардии) [1, 2, 4].

Также при БТ можно увидеть офтальмологическую симптоматику более чем у 50% больных, которая проявляется сужением полей зрения, постепенным снижением остроты зрения, диплопией. Возможна острая окклюзия центральной артерии сетчатки с внезапной потерей зрения на один глаз [1].

Поражение кожи наиболее часто проявляется узловатой эритемой, реже отмечается синдром Рейно, сетчатое ливедо [1].

Поражение нервной системы развиваются у 60% больных и обусловлено дисциркуляторной энцефалопатией. При выраженном (50% и более) сужении просвета сосуда или при двустороннем поражении общих сонных артерий возникают обморочные состояния, эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [1].

Для поражения периферической нервной системы свойственно развитие симметричной полинейропатии, наиболее выраженной на руках [1].

БТ – неспецифический аортоартериит (НАА), который является одной из редких причин развития инфарктов мозга в молодом возрасте. Ишемический инсульт (ИИ), возникающий в молодом возрасте, всегда представляет собой сложную диагностическую задачу с точки зрения идентификации его причин. Это свидетельствует об актуальности проблемы для врачей различных специальностей, в том числе и неврологов [5, 8].

Для диагностики НАА используются критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов в 1990 году.

Критерии включают:

1) возраст моложе 40 лет – начало заболевания в возрасте моложе 40 лет;

2) «перемежающаяся» хромота конечности – слабость и дискомфорт в мышцах конечности при движении;

3) ослабление пульса на плечевой артерии, снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях;

4) разница артериального давления (АД) на правой и левой руках – разница систолического АД более 10 мм. рт. ст при его измерении на обеих руках;

5) шум на подключичных артериях или брюшной аорте – наличие шума, выявляемого при аускультации над обеими подключичными артериями или брюшном отделе аорты;

6) изменения при ангиографии – сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностях (не связанное с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и другие).

Наличие любых 3 и более из этих критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8% [9].

В лабораторной диагностике ведущую роль играют: увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации С-реактивного белка (СРБ), нормохромная, нормоцитарная анемия, умеренный

тромбоцитоз [8, 10, 12].

Данные ангиографии, ультразвукового дуплексного сканирования позволяют оценить степень сужения или дилатации сосуда и установить диагноз на ранней стадии заболевания в период, когда наблюдается лишь утолщение сосудистой стенки [8, 11,12].

По данным литературы, у 50% больных с БТ развиваются различные неврологические осложнения: головная боль, ретробульбарный неврит, когнитивные нарушения, обмороки, нарушение мозгового кровообращения как острые, так и хронические, связанные с гипоперфузией мозга, развитием артериальных стенозов, окклюзии сосудов головного мозга (ГМ). Острые ишемические нарушения мозгового кровообращения в дебюте заболевания у лиц молодого возраста и поиск причины их развития позволяет диагностировать такие редкие заболевания, как БТ. Наше клиническое наблюдение у пациентки с дебютом заболевания с неврологической патологией позволило установить данный диагноз [5].

Клинический случай

Пациентка Т., 29 лет, 18.01.21 г. поступила в Региональный Сосудистый Центр (РСЦ), жалобы выяснить не удалось в связи с развитием сенсомоторной афазии.

Анамнез заболевания

Собран со слов родственников, а также из предоставленных выписных эпикризов известно, что впервые за медицинской помощью больная обратилась в июле 2020 года, когда появились жалобы на головокружение, частые головные боли и пресинкопальные состояния, шаткость при ходьбе, повышение артериального давления (АД). Больная была обследована, проведены дуплексное сканирование (ДС) сонных и позвоночных артерий (ПА) на экстракраниальном уровне, выявлены эхографические признаки нейроциркуляторной дистонии (НЦД) по гипотоническому типу (нельзя исключить васкулит, фиброзно-мышечную дисплазию брахиоцефальных артерий (БЦА), экстравазальной компрессии левой ПА в костном канале шейного отдела позвоночника.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (ГМ) 19.08.20 г.: МР-картина демиелинизирующего процесса в головном мозге (выполнено 2 критерия Макдоналда диссеминации в пространстве), определяются очаги перивентрикулярно (2 очага), субкортикально. При внутривенном контрастировании отмечается накопление контраста в субкортикальном очаге в левой теменной доле. По результатам исследований был установлен диагноз: рассеянный склероз, ремитирующее течение.

Больная наблюдалась в кабинете демиелинизирующей патологии нервной системы, проходила стационарное лечение в отделении неврологии в связи с развитием новой симптоматики (слабости в правых конечностях, нарушений речи), которые были расценены как обострение рассеянного склероза (РС) в сентябре 2020 г. После проведения КТ ГМ, где, выявлены признаки инфаркта мозга в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), больная переведена в РСЦ. В объективном статусе отмечалась умеренная АГ, отсутствие пульса на обеих лучевых артериях.

В неврологическом статусе при поступлении были выявлены моторная афазия, легко выраженный правосторонний гемипарез, NIHSS-6 баллов.

Учитывая развитие инсульта в молодом возрасте, был проведен расширенный поиск причин инфаркта мозга. Проведено исследование внечерепных отделов БЦА, выявленные изменения наиболее характерны для аортоартериита с окклюзией БЦА слева. Скоростные показатели кровотока справа в бассейне средних, передних и задних мозговых несколько снижены.

КТ-ангиография сосудов головы и шеи: картина тромбоза обеих ОСА под вопросом, что характерно для болезни Такаясу.

10.09.2020 г. Общий анализ крови эритроциты $5.7*10^{12}$ г/л, тромбоциты $217*10^{9}$ г/л, лейкоциты $8,2*10^{9}$ г/л, гемоглобин 119 г/л, гематокрит — 46.4%.

Биохимический анализ крови: глюкоза крови 5.2 ммоль/л; АЛТ 19.4 ЕД/л, АСТ 17.5 ЕД/л, мочевина 5.3 ммоль/л, креатинин 78 мкмоль/л, холестерин общий 3.89 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1.9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 1.9 ммоль/л, триглицериды 1.22 ммоль/л, общий белок 66.9 ммоль/, билирубин общий 5.4 мкмоль/л, С-реактивный белок 4.3 мг/л, ревматоидный фактор 10,6 МЕ/мл.

Коагулограмма: время свертывания крови начало 2.40 мин, конец 3.25 мин; активированное частичное тромбопластиновое время 30.0 сек, протромбиновый индекс 114.5%, тромбиновое время 23.3 сек., фибриноген плазмы 1.97 г\л.

Заключение ревматолога – имеющиеся клинические проявления: отсутствие пульса на обеих лучевых артериях, разница в показателях АД на 10 мм. рт.ст. на правой и левой руках, данные инструментальных методов исследования: УЗДГ, КТ-ангиографии сосудов головы и шеи – окклюзия БЦА слева соответствуют критериям неспецифического аортоартериита (болезнь Такаясу). Рекомендован прием медрола 48 мг.

Клинический диагноз: Ишемический инсульт в бассейне левой СМА (13.09.20), атеротромботический подтип. Болезнь Такаясу (неспецифический аортоартериит), симптоматическая артериальная гипертензия 3 стадия, 2 степень, риск 4 (очень высокий).

В стационаре было проведено лечение: аспирин 100 мг, эналаприл 10 мг, кортексин 10 мг в/м, медрол 48 мг. Больная выписана из отделения с улучшением: улучшилась речь, увеличился объем дви-

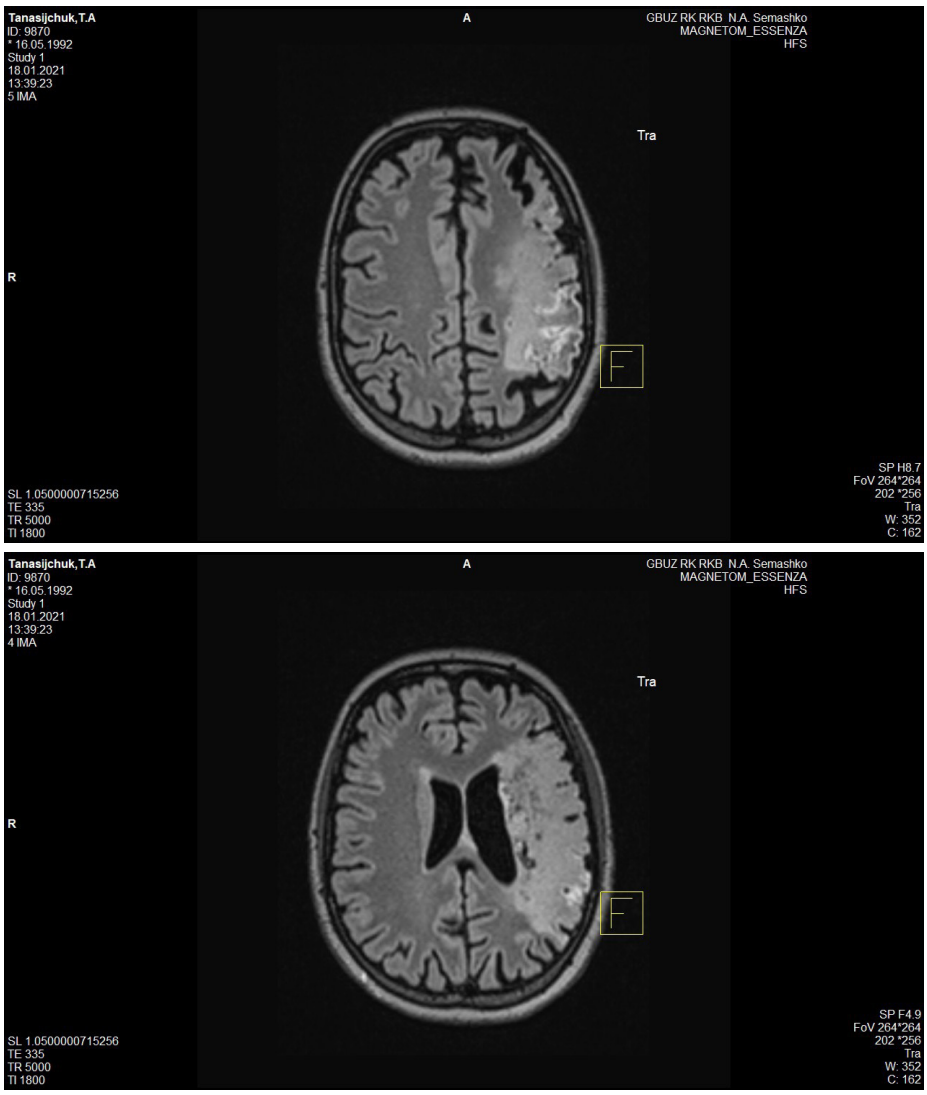

Рис. 1 и 2. МРТ головного мозга – ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА

жений в правых конечностях (по шкале Рэнкина 4 балла). Лечение продолжено в отделении реабилитации.

Последующее наблюдение за пациенткой на протяжении 4х месяцев выявило развитие артралгического синдрома, ухудшение лабораторных показателей активности НАА увеличение уровня СРБ до 11.7 мг/л, развитие повторных ИИ в бассейне левой СМА.

В 01.2021 года больная повторно госпитализирована в РСЦ в связи с развитием мотосенсорной афазии, правостороннего гемипареза.

Объективные данные при поступлении:

Состояние тяжелое. Дыхание спонтанное, эффективное, с ЧДД 18/мин, SpO2 96%, аускультативно жесткое, ослаблено в нижних отделах, тоны сердца приглушены, ритмичные. Гемодинамика: АД= 170/100 мм рт. ст. на нижних конечностях, измерить АД на верхних конечностях невозможно. ЧСС 102 уд/мин, отсутствует пульс на лучевых, височных артериях.

Неврологический статус:

Уровень сознания — ясное (ШКГ-15 баллов), NIHSS-12 баллов. Движения глазных яблок не ограничены, страбизма, нистагма нет. Нарушена речь – моторная афазия, элементы сенсорной афазии. Сглажена правая носогубная складка. Девиация языка вправо. Сухожильные рефлексы живые S<D, живые, симптом Бабинского справа. Правосторонний гемипарез, выраженный в ноге, легко выраженный в руке. Снижена сила в правой руке до 4 баллов, ноге до 2 баллов. Чувствительность оценить не представляется возможным ввиду речевых нарушений. Координаторные пробы выполняет слева удовлетворительно, справа неинформативно ввиду пареза.

Диагностика:

МРТ ГМ: картина соответствует ОНМК в бассейне левой СМА по ишемическому типу разной степени давности с признаками дегенерации, единичных неспецифических очагов в белом веществе ГМ, сосудистого генеза, сосудистого генеза, вероятнее.

Венозная аномалия развития в правой лобной доле.

Дуплексное сканирование БЦА: Окклюзионный тромбоз ОСА и ВСА слева. Отмечается сужение диаметров ОСА и ВСА слева. Позвоночная артерия справа неравномерно сужена, малого диаметра, со снижением скоростного показателя кровотока. Картина характерна для аортоартериита.

Клинический диагноз:

Повторный (2020 г.) ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (18.01.21), атеротромботический подтип. Болезнь Такаясу (неспецифический аортоартериит). Симптоматическая артериальная гипертензия 3 стадия, 2 степень, риск 4 (очень высокий). Больной проводилось лечение совместно неврологами и ревматологами.

Лечение:

Аспирин 100 мг в сутки, цитиколин 1000мг внутривенно капельно, медрол 4 мг в сутки.

Больная выписана с улучшением, дано направление в институт ревматологии г. Москва.

Дифференциальная диагностика БТ с другими васкулитами основана на времени дебюта заболевания, а также месте и калибре поражения сосуда.

Гигантоклеточный артериит (ГА) (болезнь Хортона) – гранулематозный артериит основных ветвей аорты, преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии с частым поражением височной артерии. Обычно начинается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией. Ревматическая полимиалгия – клинический синдром, развивающийся у лиц пожилого и старческого возраста, характеризуется болями и скованностью в области плечевого и тазового пояса, резким увеличением СОЭ. У пациентов нередко встречаются неврологические нарушения в виде головных, лицевых болей, имеющих односторонний характер, может развиваться нарушение зрения на 1 или оба глаза, при объективном осмотре выявляется снижение пульсации в области височных артерий. Диагноз подтверждается проведением биопсии [2, 6].

Узелковый полиартериит – очаговое некротизирующее воспаление артерий преимущественно среднего калибра любой локализации с образованием аневризм, тромбозом, разрывом аневризм с кровотечением, инфарктом пораженных органов и тканей. Дебют заболевания приходится на возраст 40-50 лет. К неврологическим осложнениям узелкового полиартериита относятся поражение периферической нервной системы с развитием множественной мононевропатии; у пациентов чаще, чем в общей популяции встречаются инсульты (ишемические или геморрагические). При проведении дифференциальной диагностики принималось во внимание отсутствие узловой эритемы, лихорадки, признаков поражения периферической нервной системы в виде свисающей кисти, стопы [2, 6, 8].

Выводы.

До настоящего времени БТ распознают несвоевременно, с задержкой, так как имеющиеся неврологические проявления «маски» БТ связывают с такими неврологическими заболеваниями как РС, нейроциркуляторная дистония. ИИ является одним из наиболее опасных неврологических осложнений БТ. Развитие ИИ у лиц молодого возраста требует проведения расширенного диагностического поиска с целью выявления редких причин, таких как БТ. Ключевую роль в диагностике БТ играет ультразвуковое исследование сосудов и компьютерная томография головного мозга в ангиорежиме. Знание особенностей клиники БТ позволяет своевременно поставить диагноз, выбрать правильную тактику ведения и снизить риски развития осложнений.

Литература

1. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов / Ассоциация ревматологов России. – М.: 2013 г.*
2. *Клиническая ревматология / В.И. Мазуров – Санкт-Петербург: Фолиант, 2005. – 550 с.*
3. *Неврология. Справочник практ. врача / О.С. Левин, Д.Р. Штульман. – 13-е изд., перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 880 с.*
4. *Ревматология: учебное пособие / под ред. Н.А. Шостак. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. – 448 с.*
5. *Ревматические заболевания, Том 1/ Дж.Х. Клиппел, Дж.Х. Стоун, Дж.А. Кроффорд, П.Х. Уайт. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. – 368 с.*
6. *Ревматические заболевания, Том 3. / Дж.Х. Клиппел, Дж.Х. Стоун, Дж.А. Кроффорд, П.Х. Уайт. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. – 336 с.*
7. *Смитиенко П.О. Клинические варианты органных поражений, оценка активности и прогноза артериита Такаясу: Дисс. канд. мед. наук. 14.01.04. / М.: 2010. – 144 с.*
8. *Российские клинические рекомендации. Ревматология. / Е.Л. Насонов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. – 464 с.*
9. *Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al./ The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 1990 Aug; 33(8): 1129-34. doi: 10.1002/ art.1780330811*
10. *Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised Internatoinal Chappel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013 Jan; 65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.*
11. *Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. J Clin Pathol. 2002 Jul; 55(7):481-6. doi: 10.1136/jcp. 55.7.481.*
12. *Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. Rheumatology (Oxford). 2009 Aug; 48(8): 1008-11. doi: 10.1093/rheumatology/kep153. Epub 2009 Jun 19.*

Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

Уважаемые авторы!

Редакция «Крымского терапевтического журнала» предлагает Вам строго соблюдать требования к статьям, предоставляемых в наш журнал. Эти условия основаны на требованиях ВАК Российской Федерации. Статьи публикуются на русском и английском языках.

Правила рецензирования статей, поступающих в журнал, изложены на сайте нашего журнала - crimtj.ru

Текст набирается в форматах, совместимых с MS Office, без ручных переносов. Шрифт - 12 пунктов, межстрочный интервал -2, Размер листа А4, поля не менее 2 см. Помимо электронной формы, желательно предоставлять печатный вариант статьи. Объем статей не должен превышать: оригинальные исследования – полторы тысячи слов, обзор или лекция - трех тысяч слов, краткая информация или случай из практики – 750 слов.

На первой странице указываются в следующем порядке: название статьи, фамилии и инициалы авторов, учреждение, где работают авторы, город, страна (для иностранцев), ключевые слова.

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Цель работы», «Материал и методы» «Результаты и обсуждение » «Выводы».

Все рисунки представляются только в формате TIFF, JPEG или PNG с качеством 300-600 dpi или CorelDraw! или SVG.

Не следует размещать иллюстрации в исходном тексте рукописи. Рекомендуется вставить в текст статьи ссылки, указывающие на желаемые места привязки иллюстраций к тексту, а сами рисунки предоставлять в виде отдельных файлов.

Рисунки, которые являются скриншотами слайдов презентаций PowerPoint, не принимаются. Если вы хотите разместить их в нашем журнале, они должны быть заново созданы в графическом редакторе и соответствовать указанному выше формату.

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

В тексте оригинальной статьи может быть не более 2 таблиц или иллюстраций. В лекционной или обзорной статье объем таблиц и иллюстраций суммарно не может превышать 10% объема текста. Каждая таблица должна иметь номер и название.

Математические формулы подаются только в виде рисунков в форматах, указанных выше.

Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках. Список литературы оригинальных статей не должен превышать 15 источников, а для лекций и обзоров – 40 источников. Если статья имеет четыре автора или больше, нужно указать трех первых авторов, а затем пишется «и др.». В оригинальных статьях должны преобладать ссылки на источники литературы не старше 5 лет.

Вам необходимо предоставить данные об авторах статьи: имя, фамилию, отчество (всё – полностью), место работы, должность, учёную степень, адрес учреждения, номер контактного телефона, e–mail.

В публикациях должна применяться система СИ и международные (непатентованные) названия фармакологических препаратов. Торговые названия препаратов подаются в разделе «Материалы и методы».

Каждая статья должна иметь резюме на русском и английском языках. Оно содержит полное название статьи, инициалы и фамилии авторов. Объем резюме составляет 150-250 слов. Аннотация должна полно отражать структуру, содержание статьи и выводы, иметь ключевые слова

Редакция оставляет за собой право по собственному усмотрению и без дополнительных согласований с авторами, сокращать и исправлять предоставленные статьи, а также публиковать статьи в виде коротких сообщений или аннотаций.

Направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или посланных в другие редакции не допускается.

Авторы несут ответственность за научное и литературное содержание представленного материала, цитат, ссылок. Рукописи, CD, DVD, рисунки, фотографии и другие материалы, присланные в редакцию, не возвращаются.

Все статьи, направляемые для публикации в Крымском терапевтическом журнале, проходят проверку на плагиат

Направляемые в нашу редакцию статьи должны соответствовать требованиям «Положения об этике научных публикаций в журнале «Крымский терапевтический журнал»», которое доступно на сайте нашего журнала.

Факт предоставления Вами статьи для публикации в «Крымском терапевтическом журнале» свидетельствует о том, что Вы ознакомились с настоящими «Условиями публикации», полностью с ними согласны, и обязуетесь их соблюдать.

Редакция КТЖ