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

КТЛЖ

№4 / 2021 год / www.crimtj.ru

№4

№4 / 2021 год / www.crimtj.ru

ISSN 2307-5236 DOI 10.37279/2307-5236

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

ИНСТИТУТ «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», Институт «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.

№4, 2021 г.

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

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

Отпечатано в типографии «ИП Костянчук О.П.», Симферопольский р-н, с. Молодёжное, ул. Строителей, д.9, кв. 13

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 02.12.2021 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

#4, 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

Новые стратегии в диагностике функциональной диспепсии 5
И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Т.А. Цапяк, И.А. Иськова

Особенности течения и подходов к ведению вирусных гепатитов во время беременности (часть 1). 15
И.Л. Кляритская, Т.А. Цапяк, Е.И. Григоренко, И.А. Иськова, В.В. Кривой

Сосудистые мальформации желудочно-кишечного тракта 25
И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова

В помощь практическому врачу

Особенности течения миокардита на фоне коронавирусной инфекции (COVID-19) 34
Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, В.В. Килесса

Оригинальные исследования

Состояние центральной и периферической гемодинамики у юношей призывного возраста с нейроциркуляторной астенией по кардиальному типу 39
В.С. Иванов, С.Н. Иванов, В.С. Василенко, Р.Д. Думбадзе, Е.В. Рыбин

Сравнительная характеристика частоты встречаемости факторов риска артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна 45
О.В. Котолупова, О.Н. Крючкова

Оценка показателей системного воспаления у больных генерализованным пародонтитом, имеющих высокий риск развития сахарного диабета 49
Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и воспалительный, интоксикационный синдромы у пациентов с сочетанием хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких 55
Н.Е. Моногарова, Т.В. Закомолдина, К.Н. Бородий, Ю.В. Забазнова, А.В. Юрьева

Функциональное состояние поджелудочной железы у пациентов с сочетанием хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких 60
Т.В. Закомолдина

Вести с симпозиумов и конференций

Итоги ежегодного XXXI Национального конгресса по болезням органов дыхания 65
Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, В.В. Килесса, И.Г. Ульченко

Современные направления лечения хронической сердечной недостаточности 72
О.Н. Крючкова, Т.Н. Мудрицкая, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

Опыт клинициста

Клинический случай семейной средиземноморской лихорадки 80
А.А. Заяева, М.С. Полторак, Г.Н. Кошукова, Е.М. Доля, И.А. Яцков

Contents

Lectures and Reviews

New strategies in the diagnosis of functional dyspepsia.....5
I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivy, T.A. Tsapyak, I.A. Iskova

Features of the course and approaches to the management of viral hepatitis during pregnancy (part 1).....15
I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, E.I. Grigorenko, I.A. Iskova, V.V. Krivy

Vascular malformations of the gastrointestinal tract.....25
I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.V. Maksimova

To help the practitioner

Features of the course of myocarditis in the background of coronavirus disease (COVID 19).....34
Y.A. Lutai., O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova., E.U. Turna., V.V. Kilessa

Original articles

The state of central and peripheral hemodynamics in young men of military age with neurocirculatory asthenia of the cardiac type.....39
V.S. Ivanov, S.N. Ivanov, V.S. Vasilenko, R.D. Dumbadze, E.V. Rybin

Characterization of the Frequency of Risk Factors for Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea.....45
O.V. Kotolupova, O.N. Kryuchkova

Assessment of Indicators of Systemic Inflammation in Patients with Generalized Periodontitis who Have a High Risk of Developing Diabetes Mellitus.....49
D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets

Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine and inflammatory intoxication syndromes in patients with a combination of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease.....55
N.E. Monogarova, T.V. Zakomoldina, K.N. Borodiy, Yu.V. Zabaznova, A.V. Yuryeva

Functional state of the pancreas in patients with a combination of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease.....60
T.V. Zakomoldina

News From Symposia and Conferencess

Results of the Annual XXVI National Congress on Respiratory Diseases.....65
E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, V.V. Kilessa, I.G. Ulchenko

Current Directions for Treatment of Chronic Heart Failure.....72
O.N. Kryuchkova, T.N. Mudritskaya, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

Clinician Experience

A Clinical Case of Familial Mediterranean Fever.....80
A.A. Zayaeva, M.S. Poltorak, G.N. Koshukova, E.M. Dolya, I.A. Yatskov

Лекции и обзоры

Новые стратегии в диагностике функциональной диспепсии

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

New strategies in the diagnosis of functional dyspepsia

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

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, моторно-сенсорных расстройств желудка, 13С-октаноевый дыхательный тест, проба с водной нагрузкой

Резюме

Новые стратегии в диагностике функциональной диспепсии.

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

Функциональная диспепсия (ФД) является распространенным состоянием с многофакторной патофизиологией, включающей нарушение желудочной аккомодации (ГА), гиперчувствительность к растяжению и замедленное опорожнение желудка. Симптомы ФД не являются специфичными и могут быть проявлением не только функциональной, но и органической патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Необходимо проводить дифференциальную диагностики данных нарушений, которая требует использование инструментальных диагностических методов оценки моторной функции желудка, позволяющих выявить дезадаптацию релаксации, аккомодации желудка, сопоставить их с временем возникновения и характером жалоб пациентов. Пробы с водной нагрузкой, в частности нагрузочные пробы с медленным насыщением, рассматриваются в качестве потенциального метода диагностики ФД и оценки тяжести желудочной сенсомоторной дисфункции. В силу простоты методики проведения, неинвазивности, хорошей переносимости и воспроизводимости данный тест может использоваться в клинической практике в качестве диагностического инструмента на всех этапах медицинской помощи. Безусловно, требуются дополнительные исследования, в первую очередь среди пациентов с перекрестом функциональных заболеваний, неэффективностью эмпирической терапии. При дальнейшей валидации эти тесты в сочетании с другими клиническими методами диагностики позволят персонифицировать терапию пациентов с ФД, а также говорить о возможной прогностической ценности методики в отношении результатов лечения.

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 ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

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

Цапяк Татьяна Анатольевна, *ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: tsapyak69@mail.ru*

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

Ключевые слова: функциональная диспепсия, моторно-сенсорных расстройств желудка, 13С-октаноевый дыхательный тест, проба с водной нагрузкой.

Abstract

New strategies in the diagnosis of functional dyspepsia.

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

Functional dyspepsia (FD) is a common condition with multifactorial pathophysiology, including gastric accommodation (GA), hypersensitivity to distension, and delayed gastric emptying. Symptoms of FD are not specific and can be a manifestation of not only functional, but also organic pathology of the upper gastrointestinal tract. It is necessary to carry out a differential diagnosis of these disorders, which requires the use of instrumental diagnostic methods for assessing the motor function of the stomach, which make it possible to identify disadaptation of relaxation, accommodation of the stomach, and compare them with the time of occurrence and the nature of patient complaints. Water loading tests, in particular slow saturation loading tests, are considered as a potential method for diagnostics of FD and assessing the severity of gastric sensory-motor dysfunction. Due to the simplicity of the methodology, non-invasiveness, good tolerance and reproducibility, this test can be used in clinical practice as a diagnostic tool at all stages of medical care. Of course, additional studies are required, primarily among patients with overlapping functional diseases, ineffective empirical therapy. With further validation, these tests, in combination with other clinical diagnostic methods, will make it possible to personalize the therapy of patients with FD, as well as to talk about the possible predictive value of the technique in relation to treatment outcomes.

Key words: functional dyspepsia, sensory-motor disorders of the stomach, 13C-octanoic breath test, water load test.

Функциональная диспепсия (ФД), являясь одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний, приводит к появлению у значительной части населения вследствие нарушения сенсомоторной регуляции желудка, типичных жалоб, связанных с приемом пищи на боль, жжение, давление или чувство переполнения в эпигастрии, тошноту, рвоту, чувство раннего насыщения, вздутия живота и отрыжку. Данные нарушения моторной и сенсорной функции желудка встречаются у 10-20% мировой популяции и отрицательно влияют на качество жизни пациентов, приводя к снижению физической активности, ограничениям в рационе питания и значительному увеличению использования ресурсов здравоохранения [1, 2].

Однако перечисленные симптомы не являются специфичными и могут быть проявлением не только функциональной, но и органической патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3]. Например, чувство раннего насыщения, наиболее частая жалоба при ФД, может быть проявлением более редкой патологии – гастропареза (ГП) [4], а тошнота и рвота, часто беспокоящие пациентов с ГП, могут являться проявлением синдрома циклической рвоты, каннабиноидной гиперемезии или синдрома хронической тошноты и рвоты [5].

В связи с этим дифференциальная диагностика данных нарушений зависит не только от тщательного сбора клинического анамнеза, выявления предрасполагающих медицинских состояний и определения факторов риска, оценки психологического фона, учета эпидемиологических данных, но и требуют использования инструментальных диагностических методов оценки моторной функции желудка, позволяющих выявить дезадаптацию релаксации, аккомодации желудка, сопоставить их с временем возникновения и характером жалоб пациентов [5, 6].

Анатомические отделы желудка (кардия, дно, тело и антральный отдел) физиологически функционируют как 2 отдельных компонента. Проксимальный отдел желудка (дно и верхняя часть тела) расслабляется, адаптируясь к объему поступающей пищи (рецептивное расслабление), имеет низкую фазовую активность. Дистальный отдел желудка (антральный отдел и нижняя часть тела) наоборот, генерирует интенсивные мышечные сокращения для перетирания, перемешивания и последующего изгнания химуса (рис. 1).

В норме моторная функция желудка представлена цепью сложных, скоординированных событий, характеризующихся последовательным сокращением мышечных слоев его стенки под влиянием водителя ритма верхних отделов ЖКТ, образованного интерстициальными клетками Кахаля, посредством нейротрансмиттеров. Двигательная активность желудка обычно разделяется на 2 фазы: тощаковую и прием пищи.

Натощак электромеханическая активность желудка характеризуется мигрирующим моторным комплексом (ММК), циклическим моторным паттерном, длительностью около 130 минут. 1-я фаза ММК, период покоя, длительностью 50-70 минут, сменяется нерегулярными перистальтическими волнами в антральном отделе на протяжении 30-50 минут (2-я фаза), переходящими в сильные ритмичные сокращения (3-я фаза), с частотой 2-3 в минуту

(частота водителя ритма верхних отделов ЖКТ) в среднем на протяжении 5 минут. Перистальтические волны 3-й фазы обычно начинаются в антральном отделе, мигрируя через привратник в двенадцатиперстную кишку или, реже, возникают непосредственно в двенадцатиперстной кишке и сопровождаются элиминацией химуса из желудка и тонкого кишечника, а также являются сигналом возникновения чувства голода. Отсутствие сократительной активности в эту фазу ассоциируется с синдромом избыточного бактериального роста, ГП, снижением или потерей аппетита и развитием кишечной псевдообструкции. Реакция насыщения, возникающая после приема пищи, характеризуется угнетением ММК, и развитием спорадических нерегулярных перистальтических волн в нижней части тела и антральном отделе желудка, с параллельным снижением тонуса пилорического отдела, обеспечивающие эффективное опорожнение желудка [7, 8].

Оценка нарушений сенсомоторной функции желудка

Трудности диагностики моторно-сенсорных расстройств желудка обуславливаются не только неспецифичностью жалоб и коморбидностью функциональных заболеваний, но и низкой специфичностью результатов диагностических исследований, что наравне с оценкой «симптомов тревоги» требует исключения сопутствующих органических заболеваний, имитирующих или сочетающихся с типичными моторными и сенсорными нарушениями желудка. Например, такие сосудистые аномалии верхних отделов ЖКТ, как синдром компрессии чревной артерии и синдром верхней брыжеечной артерии, могут проявляться эпизодами постпрандиальной боли, тошноты и рвоты. Сильные головные боли, неврологические нарушения или головокружение в анамнезе могут указывать на патологию центральной или периферической (вегетативной) нервной системы или внутреннего уха. Необходимо исключить прием лекарственных препаратов, имеющих выраженные побочные эффекты со стороны ЖКТ и расстройства пищевого поведения. Все это обуславливает потребность в дальнейшей разработке объективных диагностических методов оценки моторной функции и скорости опорожнения желудка [5].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Ультразвуковое исследование (УЗИ) желудка простой, безопасный, доступный и неинвазивный метод, позволяющий оценить сократительную способность (частоту и амплитуду), объем антрального отдела, транспилорический поток и остаточный уровень желудочного сока после приема жидкой пищи. Однако он имеет ограниченную чувствительность у пациентов с ожирением и избыточном скоплении воздуха в ЖКТ. Его результаты сильно зависят от уровня подготовки врача УЗИ-диагностики и используемого пробного завтрака (отмечена более высокая чувствительность при использовании жидкой пищи). А отсутствие прямых сравнений УЗИ и сцинтиграфии желудка с использованием стандартизированной пищевой нагрузкой у пациентов с ГП или ФД не позволяет пока что рекомендовать данное исследование для оценки моторной функции желудка в клинической практике [7, 8].

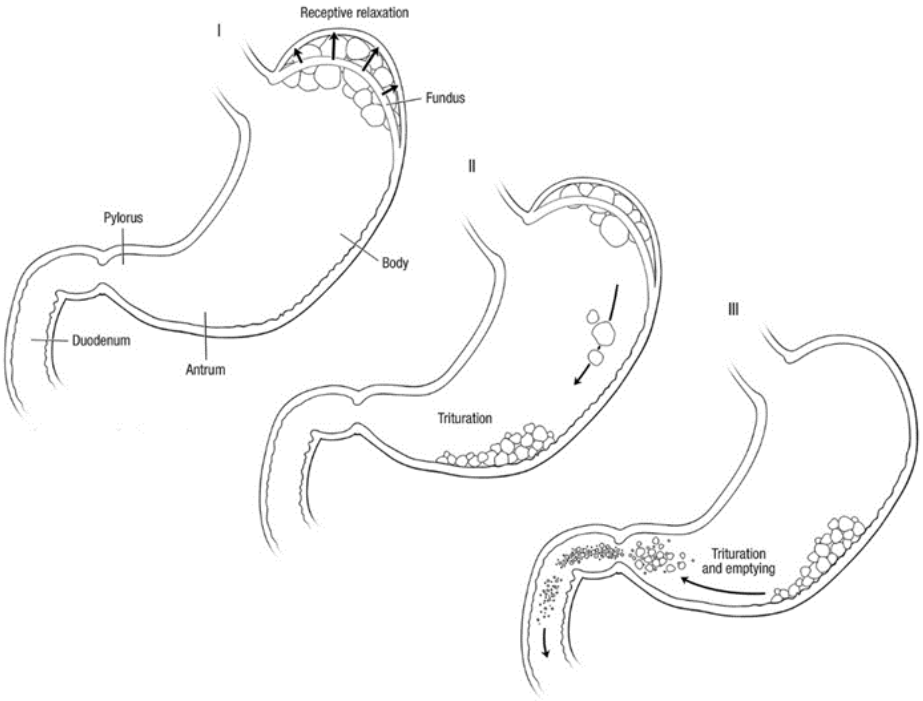

Рис. 1. Последовательность реакции желудка на прием пищи

Сцинтиграфия желудка

Сцинтиграфия считается золотым стандартом оценки скорости опорожнения желудка из-за своей неинвазивности, отсутствия влияния на моторику ЖКТ, простоты клинической интерпретации результатов исследования, возможности точного определения скорости опорожнения желудка и проведения дифференциальной диагностики нарушений при ФД и ГП. Но использование в качестве пробного завтрака радиоактивного изотопа ^{99}Tc, ограничивает её применение у беременных, кормящих и детей. К тому же большинство исследовательских центров редко придерживаются ключевых требований протокола, несмотря на принятые почти 20 лет назад рекомендации по проведению сцинтиграфии. Важным условием проведения сцинтиграфии является отсутствие анатомических изменений верхних отделов ЖКТ, так как любые оперативные вмешательства на брюшной полости значительно снижают диагностическую ценность метода [9]. Немаловажна и продолжительность исследования, при подозрении на ГП которого должна составлять до 4-х часов [7.

^{13}C-дыхательные тесты

^{13}C-дыхательные тесты (13С-ДТ) являются неинвазивным, хорошо воспроизводимым альтернативным методом оценки скорости опорожнения желудка, для проведения которых используется широкий спектр нерадиоактивных изотопов, добавляемых в стандартизированные пробные завтраки как с жидкой (^{13}C-ацетат), так и с твердой (^{13}C-октаноевая кислота или ^{13}C-*Spirulina platensis*) пищей [2]. Значение данной методики подтверждается не только данными проспективных исследований, показавших высокую степень корреляции между коэффициентом опорожнения желудка t½ при 13С-ДТ и данными сцинтиграфии (p=0,83 у здоровых добровольцев и p=0,94 у больных ФД), но и одобрением для клинического использования в 2015 г. 13С-ДТ с ^{13}C-*Spirulina platensis* Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) [10].

Тем не менее, нужно учитывать, что на результаты данного исследования могут оказывать влияние метаболические нарушения (например, мальабсорбция, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заболевания печени).

Беспроводная капсула для оценки моторики желудка

Оценка моторики ЖКТ при использовании беспроводной капсулы обеспечивается непрерывным измерением температуры, давления и pH внутрипросветного содержимого на протяжении всех отделов ЖКТ.

Использование в качестве маркера резкого повышения pH (более чем на 2 единицы от исходного уровня), свидетельствующее об эвакуации капсулы из желудка в двенадцатиперстную кишку и тесная корреляционная связь времени её нахождения в желудке со скоростью пассажа болюса стандартного завтрака при сцинтиграфии позволило в 2006 году FDA рекомендовать проведение данного исследования при ГП [11].

В проспективном многоцентровом исследовании с участием 167 пациентов совпадение результатов при использовании капсулы и сцинтиграфии желудка наблюдалось в 75,7% (каппа = 0,42) [46], а чувствительность и специфичность метода при верификации диагноза ГП у пациентов с сахарным диабетом, с использованием в качестве порогового значения замедленного опорожнения желудка задержку капсулы на более чем 300 минут, составили 0,92 и 0,73, соответственно.

Несмотря на то, что в отличие от пробного завтрака, при использовании беспроводной капсулы в первую очередь оценивается скорость выведения крупной фракции пищи, при проведении её с антродуоденальной манометрией подтверждена возможность использования метода в качестве альтернативного сцинтиграфии и 13С-ДТ маркёра скорости опорожнения желудка, поскольку эвакуация капсулы в двенадцатиперстную кишку происходит преимущественно в 3-ю фазу ММС [11].

Антродуоденальная манометрия

Антродуоденальная манометрия (АДМ) перспективная, безопасная, хорошо переносимая, хотя и инвазивная методика, доступная на данный момент преимущественно в крупных специализированных гастроэнтерологических центрах. Исследование проводится как натощак, так и после приема пищи, введения лекарственных препаратов (эритромицина и/или октреотида). АДМ позволяет идентифицировать и дифференцировать основные нейромышечные нарушения, лежащие в основе ГП (отсутствие 3-й фазы ММС, выраженная антральная гиподинамия, пилороспазм, отсутствие ответа на стимуляцию эритромицином) [12]. Взаимосвязь между снижением постпрандиальной сократимости антрального отдела, диагностируемая в ходе исследования, и замедлением опорожнения твердой пищи из желудка, позволяет использовать этот тест у неответчиков на стандартную терапию.

Баростат

Использование баростата также считается золотым стандартом для оценки аккомодации желудка. Объемы желудка при его использовании измеряется косвенно, поскольку давление внутри баллона зависит от изменения тонуса желудка. Тест имеет хорошую воспроизводимость и часто позволяет выявить нарушение аккомодации желудка у пациентов с ФД. Однако он не способен оценить скорость опорожнения желудка, инвазивен, а его применение ограничено несколькими специализированны-

ми центрами, исследующими нарушения моторики ЖКТ [13].

Однофотонная эмиссионная КТ

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) при оценке изменений объема желудка как натощак, так и после еды сравнима по эффективности с использованием баростата желудка. ОФЭКТ – безопасное неинвазивное исследование, не влияющее на физиологический пассаж химуса, позволяющее реконструировать трехмерную модель желудка, вследствие накопления внутривенно вводимого ^{99}mTc-пертехната в клетках слизистой оболочки желудка и оценить объем желудка как натощак, так и после еды. ОФЭКТ может предоставить ценную информацию о ГЭ, но, как и баростат, не является надежным средством измерения ГЭ [14]. В настоящее время применение данного метода ограничено научными исследованиями, хотя он и имеет перспективы клинического использования у ряда пациентов с выраженными диспепсическими симптомами при неэффективности стандартной терапии.

Магнитно-резонансная томография

Впервые магнитно-резонансная томография (МРТ) для оценки моторики желудка была использована в 1992 г. МРТ безопасна, неинвазивна, может выполняться в течение продолжительного времени и использоваться для оценки реакции желудка на лекарственные препараты. В отличие от ОФЭКТ, МРТ способна отдельно визуализировать в желудке химус и воздух, что позволяет оценить сокращение желудка, желудочную аккомодацию и GE, параметры которых тесно коррелируют с результатами сцинтиграфии и сопоставимы с чувствительностью ОФЭКТ при оценке желудочной аккомодации [15]. К недостаткам метода относятся стоимость, ограниченная доступность, значительное время, затрачиваемое на анализ изображений, и проведение исследования в нефизиологичном положении, лежа на спине. В настоящее время она в основном используется в исследовательских целях либо у отдельных пациентов с выраженными, резистентными к терапии, диспепсическими жалобами.

Мониторинг внутрижелудочного давления в высоком разрешении

Использование манометрии желудка в высоком разрешении показало, что прием пищи сопровождается первоначальным снижением внутрижелудочного давления в среднем на 5-6 мм рт.ст. с последующим постепенным его восстановлением. Этот метод, в настоящее время используется только в исследовательских целях, прошел частичную валидацию для оценки желудочной аккомодации, продемонстрировав связь повышения внутрижелудочного давления с активностью синтазы оксида азота и чувством насыщения, появляющимся при приеме пробного завтрака с жидкой питательной смесью. Комбинированное исследование с мониторингом внутрижелудочного давления и сцинтиграфией на фоне постоянной инфузии питательной смеси подтвердило, что нарушение её распределения внутри желудка с преимущественным накоплением в антральном отделе, является маркером нарушения аккомодации, связано с незначительным снижением интрагастрального давления после инфузии питательной смеси и более ранним появлением чувства насыщения [16].

EndoFLIP

EndoFLIP – экспериментальная методика, использующая импеданс-планиметрию для регистрации площади поперечного сечения и минимального диаметра любого полого органа, позволяющая построить кривые давления/объема и оценить растяжимость и податливость сфинктеров. В данный момент EndoFLIP в основном используется для изучения функции пищевода, данные в отношении желудка ограничены несколькими исследованиями, демонстрирующими снижение растяжимости пилорического отдела у некоторых пациентов с гастропарезом [17].

Исследования с использованием рентгенконтрастных меток для оценки скорости транзита по желудку

Использование рентгеноконтрастных меток для оценки скорости транзита представляет исторический интерес, поскольку они имеют ограниченное применение в оценке двигательной активности желудка и не рекомендуются для клинических или исследовательских целей. В целом, более крупные по размеру метки медленнее поступают в двенадцатиперстную кишку, скорее всего в фазу III ММС, вне зависимости от размера метки скорость опорожнения увеличивается при использовании жидкой пищи [18].

Электрогастрография

Чрескожная электрогастрография (ЭГГ) измеряет миоэлектрическую активность желудка (частоту и амплитуду) натощак и после приема стандартного завтрака. Однако она не позволяет отдифференцировать ФД от ГП или диагностировать какое-либо конкретное заболевание. Несмотря на то, что тест безопасен и неинвазивен, его клиническая значимость требует уточнения, что ограничивает его использование в рутинной практике [19].

Пробы с водной нагрузкой

В связи с тем, что жалобы пациентов обусловлены нарушением как двигательной, так и сенсорной функции желудка и центрально-опосредованными процессами, в качестве неинвазивной альтернативы баростату были разработаны пробы с водной нагрузкой. Они позволяют измерить аккомодацию желудка и оценить в качестве суррогатного маркера гиперчувствительности максимально переносимый объем жидкости (МПОЖ).

В литературе описывается несколько типов проб с водной нагрузкой: быстрых, медленных, с или без возможности контроля пациентом объёма потребляемой жидкости, с использованием воды или питательных смесей.

Экспресс-тест с водной нагрузкой

Проба с нагрузкой жидкостью первоначально разрабатывалась для изучения особенностей клинической картины и оценки реакции желудка на нагрузку объемом у пациентов с ФД и проводилась в виде экспресс-теста, в ходе которого участников попросили каждые 5 минут выпивать произвольный, выбранный по их усмотрению, объем негазированной воды комнатной температуры до появления перечисленных в опроснике жалоб со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или возникновения желудочной аритмии на электрогастрографии. Пациенты с ФД, по сравнению со здоровыми добровольцами, бессимптомно переносили меньший объем жидкости и имели более высокий средний балл выраженности жалоб на чувство тяжести, вздутия и тошноты. Несмотря на хорошую воспроизводимость результатов, в исследовании не изучалось влияние пола или возраста на оцениваемые показатели [20].

Модифицировав пробу, Boeckxstaens et al. (2001) оценивал появление жалоб у пациентов с ФД после каждого приема 100 мл воды с интервалом в одну минуту до достижения дискомфорта в 5 баллов по пятибалльной оценочной шкале и спустя 1 и 2 часа после окончания теста. В ходе теста мужчины выпивали значительно больший объем воды, чем женщины, а пациенты с ФД, по сравнению со здоровыми добровольцами, переносили значительно меньшие объемы воды и испытывали более выраженные и стойкие жалобы. В аналогичных исследованиях экспресс-тестов Strid et al. (2001) установил, что мужчины выпивают значительно большие объемы жидкости независимо от возраста, а Abid et al. (2009), показал взаимосвязь переносимого объема воды с индексом массы тела (рис. 2). Однако в исследовании Jones et al. (2003) у здоровых добровольцев не наблюдалось статистически значимого различия в количестве выпиваемой жидкости, объём которой коррелировал только с возрастом и ростом, а связь с индексом массы тела и с скоростью опорожнения желудка отсутствовала.

Таким образом, пробы с быстрым питьём по 100 мл воды каждую минуту до достижения максимального дискомфорта или с оценкой способности выпивать максимальный объём в течение 5 минут продемонстрировали не только простоту в проведении, хорошую воспроизводимость, но и определенную зависимость результатов от пола и, возможно, индекса массы тела. Ограничениями в использовании данного метода являются нефизиологичность используемой водной нагрузки и возможность пациента оценивать объем выпиваемой жидкости.

Экспресс-тесты с питательными смесями

Boeckxstaens et al. (2001) также исследовали скорость появления максимально выраженного дискомфорта у пациентов с ФД, которым предлагалось выпивать по 100 мл с интервалом в 1 минуту многокомпонентную питательную смесь (Nutridrink; Nutricia Advanced Medical Nutrition, Zoetermeer, Нидерланды). Результаты данного теста были сопоставимы с аналогичными показателями экспресс-теста с водой (мужчины переносили значительно больший объём смеси, а пациенты с ФД, по сравнению со здоровыми добровольцами, выпивали значительно меньший объем смеси и предъявляли во время исследования более выраженные жалобы), но объем смеси, вызывавший диспепсические симптомы у пациентов был значительно меньшим, чем при использовании воды (рис. 3.) [21].

Сравнение максимально переносимого объёма питательной смеси и воды, выпиваемых по 100 мл с одноминутным интервалом в течение 5 минут, в исследовании Jones et al. (2003) у здоровых добровольцев показало выраженную корреляционную связь результатов обоих тестов. В опубликованных тезисах исследования, проведенного в Китае, при проведении экспресс-теста с приемом питательной смеси со скоростью 60 мл/мин, у пациентов с ФД также регистрировался достоверно меньший объем бессимптомно переносимой жидкости у (637 мл против 1091 мл, $p<0,05$) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев [22].

Таким образом, тесты с быстрым приемом питательных смесей со скоростью 100-60 мл в минуту до достижения максимального дискомфорта так же просты в использовании, а получаемые при их проведении результаты, хотя и требуют дальнейшей оценки воспроизводимости и уточнения диагностических пороговых значений объёма переносимой смеси, аналогичны результатам экспресс-тестов с водой. Пробы с быстрым приемом питательных смесей имеют подобные ограничения вследствие своей нефизиологичности и возможности визуального контроля пациентом объёма выпиваемой жидкости. К тому же, сложные питательные смеси, как правило, высококалорийны, содержат большое количество жиров и могут иметь неприятный вкус.

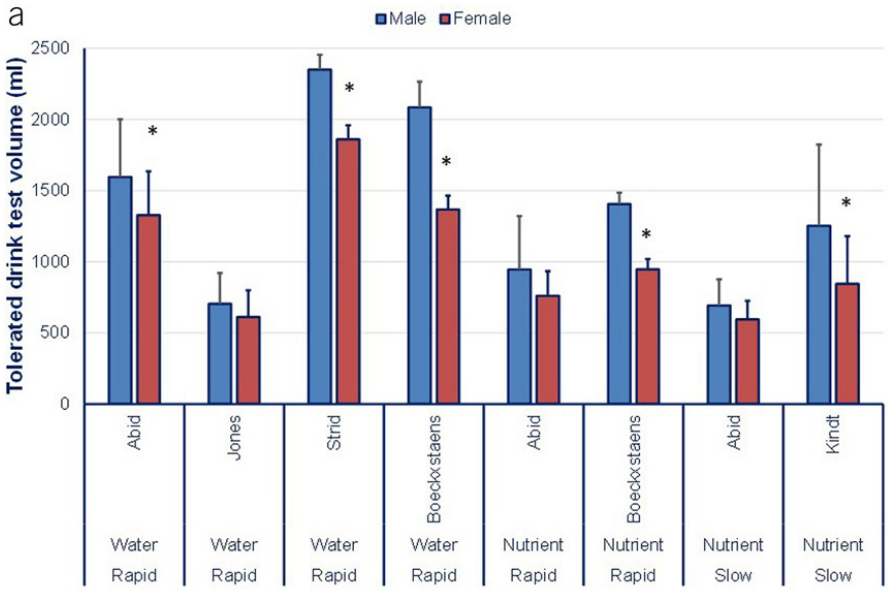

Рис. 2. Переносимость объема различных типов смесей в контрольной группе мужчин и женщин (* p<0,05 по сравнению с мужчинами)

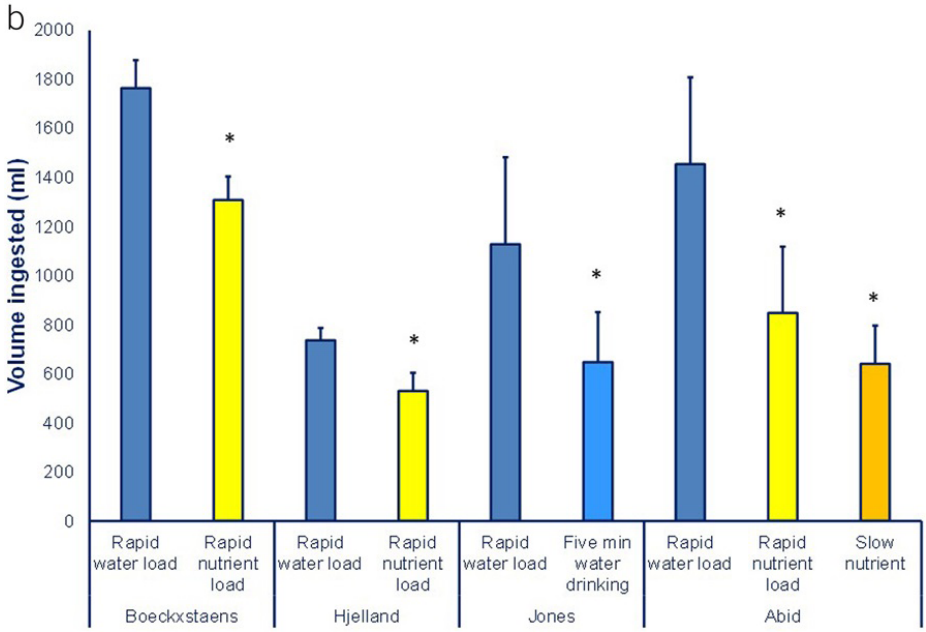

Рис. 3. Сравнение переносимости объема с использованием различных типов тестов в здоровой контрольной группе (* p <0,05 по сравнению с экспресс-тестом на водную нагрузку).

Проба на насыщение и пробы с медленным приемом питательных смесей

Проба с медленным приёмом питательных смесей впервые была разработана в 1998 году, для неинвазивной оценки роли нарушений желудочной аккомодации (ЖА) в развитии ФД. Пациентам предлагалось пить жидкую питательную смесь (Nutridrink), медленно подающуюся из инфузионного насоса с постоянной скоростью, что не позволяло им самостоятельно оценивать количество выпиваемой жидкости, до появления чувства максимального насыщения (5 из 6 баллов по шкале Лайкерта) [23]. Ожидаемо, больные ФД выпивали значительно меньший объём смеси, чем здоровые добровольцы (361 ± 33 мл против 1005 ± 35 мл, p <0,05), данная тенденция, по данным Montaño-Loza et al. (2005), сохранялась и при использовании воды, подаваемой со скоростью 15 мл/мин, но результаты теста Tack et al. (2003) коррелировали только с ЖА, взаимосвязи со скоростью опорожнения желудка

выявлено не было.

Tack et al. (2003) отметили, что увеличение калорийности смеси (с 1,5 до 2,0 ккал/мл) в данных тестах вело к ускорению возникновения чувства максимального насыщения. Но первые его проявления наступали при сопоставимых объемах жидкости, а её объемы, вызывающие максимальное насыщение, достоверно не различались. Эти наблюдения демонстрируют, что пробы с медленным насыщением питательными смесями, в первую очередь, определяет переносимый пациентом объём пищи, позволяя с его помощью количественно оценить ЖА.

Оценка воспроизводимости Kindt et al. (2008) при трехкратном повторении пробы с насыщением у здоровых добровольцев не показала достоверных различий в результатах, хотя объём жидкости, вызывающий максимальный дискомфорт, ассоциировался не только с полом, но и с возрастом у мужчин; у детей аналогичная корреляционная связь результатов теста с возрастом наблюдалась, наоборот, только среди девочек [24].

В исследованиях Chial et al. (2002) проб с медленным приемом питательной смеси мерной емкостью также наблюдалась переносимость более высоких объёмов жидкости у мужчин и более низкая толерантность к объёму выпиваемой жидкости у подростков по сравнению со взрослыми. Используя более высокий темп питья питательной смеси (30 мл/мин), Delgado-Aros et al. (2004) обнаружил взаимосвязь переносимости максимальных объёмов жидкости не только с полом, но и с избыточным весом и ожирением. Однако аналогичное исследование Abid et al. (2009) у здоровых добровольцев, использовавшее меньшую скорость поступления питательной смеси (20 мл/мин), уже не показало влияния возраста, ИМТ или пола на данный показатель.

Резюмируя представленные данные, можно сказать, что пробы с медленным насыщением, как с использованием инфузомата, так и пробы с медленным приемом питательных смесей мерными емкостями со скоростью 15-30 мл/мин просты в использовании и воспроизводимы, но при их оценке необходимо учитывать пол и, возможно, возраст пациента. Использование инфузомата делает невозможным визуальную оценку пациентом объема выпитой жидкости, при этом позволяет ему самостоятельно подбирать скорость её поступления. Ограничением метода, подобно пробе с быстрым приемом питательной смеси, является неприятный вкус смеси для некоторых пациентов вследствие её высокой калорийности и содержания большого количества жиров.

Сравнение проб с питательной смесью у здоровых добровольцев и пациентов с ФД и связь с симптомами ФД

Схожие результаты, полученные при различных вариантах проведения проб с нагрузкой питательной смесью, демонстрирующие снижение способности пациентов с ФД, по сравнению со здоровыми добровольцами, бессимптомно переносить обычные объемы жидкости, сочетающееся с более быстрым нарастанием чувства насыщения и большей выраженностью диспепсических симптомов, позволяют рассматривать снижение толерантности к объему питательных смесей у пациентов с ФД как хорошо воспроизводимый показатель [20-24].

В исследовании Boeckxstaens et al. экспресс-тестов с нагрузкой водой и питательными смесями, объем принимаемой жидкости был обратно пропорционален выраженности жалоб, однако у пациентов с ФД этот показатель не достигал достоверных различий [20]. Аналогичная ситуация была описана Jones et al. (2003), в исследовании которого корреляционная связь между переносимым бессимптомно объемом воды и индексом Непена (Short Form-Nepean Dyspepsia Index, SF-NDI), не достигала статистически значимых значений в группах с постпрандиальным дистресс-синдромом и синдромом эпигастральной боли.

При пробе с медленным приемом питательной смеси установлена обратная корреляционная связь между оценочной шкалой выраженности симптомов (Tack et al., 2003), степенью выраженности раннего насыщения (Cuomo et al., 2001) и переносимым объемом жидкости. При этом у здоровых добровольцев на результаты исследования оказывал влияние ИМТ.

По предварительным данным исследования пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом, принимавших смесь Ensure со скоростью 30 мл/мин, минимальные значения максимально переносимого объема жидкости регистрировались при появлении выраженного раннего насыщения, другие симптомы не были связаны с данным параметром, а тест с медленным приемом питательной смеси в течение 30 минут приводил к появлению диспепсических симптомов у пациентов с ФД [25].

Таким образом, в клинической практике можно рекомендовать пробу с насыщением, поскольку её результаты имели наибольшее различие между исследуемыми и контрольными группами и наиболее выраженную взаимосвязь между появлением жалоб, выраженностью чувства раннего насыщения и приемом тестовой жидкости при ФД. Хотя необходимо учитывать, что данные исследования проводились в основном одним учреждением и подтверждены только в одном независимом центре, а в большинстве случаев использовались питательные смеси Nutridrink или Ensure [26].

Выводы

Пробы с приемом жидкости являются неинвазивной и простой в проведении диагностической методикой оценки объема воды или питательной смеси, выпиваемой пациентом до появления чувства насыщения или дискомфорта. Тем не менее, чтобы

рассматривать их в качестве потенциального маркера ФД, следует учитывать их чувствительность, специфичность и возможность использования прогноза терапевтического ответа на терапию.

У пациентов с ФД результаты как экспресс-тестов с приемом воды, так и теста с медленным приемом питательной смеси хорошо воспроизводимы, а переносимость тестового объема значительно меньше по сравнению со здоровыми добровольцами, но не все пробы позволяют точно диагностировать ФД. Наиболее перспективным является использование пробы с медленным приемом питательных смесей, показавшей более однородные результаты в разных исследованиях.

Данные преимущества обусловлены, во-первых, методологией проведения исследования, когда, в отличие от проб с быстрым приемом жидкости, пациент не может самостоятельно оценить выпиваемый объём, медленно поступающий с постоянной скоростью из инфузомата, во-вторых, нарушениями лежащего в основе данного теста физиологического механизма ЖА, коррелирующего с объемом бессимптомно выпиваемой жидкости, являющимися наиболее распространенным патофизиологическим механизмом ФД. Поскольку максимальные значения ЖА в дне и проксимальных отделах желудка в норме достигаются к 10-й минуте после начала приема жидкости, при проведении данной пробы, по сравнению с другими тестами, бессимптомно переносимый объем будет наименьшим. Экспресс-тесты с водой или питательными смесями завершаются задолго до этого момента и, следовательно, вряд ли смогут выявить нарушения ЖА. К тому же, поступление питательной смеси в двенадцатиперстную кишку также является детерминантом ЖА, реализующемуся по механизму обратной связи и определяющим выраженность ЖА и, следовательно, влияющим на объём желудка. Эта реакция, посредством высвобождения сигнальных гормонов насыщения и ее влияние на ЖА, вероятно, является ключевым фактором, определяющим снижение толерантности к объему жидкости в пробах с насыщением. Данный механизм обратной связи вряд ли будет в значительной степени задействоваться при экспресс-тестах, особенно с водной нагрузкой.

Основываясь на имеющихся данных, можно утверждать, что проба с медленным приемом питательной смеси позволяет диагностировать ФД. Еще одной из точек приложения для её использования может стать определение выбора тактики лечения ФД, поскольку назначаемые в этой ситуации лекарственные препараты направлены на изменение сенсомоторной функции желудка путем либо усиления его сократимости, либо нормализации ЖА или коррекции висцеральной чувствительности. Текущие подходы в терапии часто носят эмпирический характер, когда препараты разных фармакологических групп назначаются последовательно в зависимости от их доступности, стоимости и профиля безопасности. В серии исследований, при проведении пробы с медленным приемом питательной смеси, выявлена взаимосвязь между выраженностью влияния фармакологических средств на ЖА и объемом бессимптомно переносимой жидкости. Исследования, проведенные в этом направлении немногочисленны, но их данные позволяют говорить о возможной прогностической ценности методики в отношении результатов лечения, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Литература

1. *Шептулин А.А., Курбатова А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(4): 124-128. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-124-128*
2. *Кляритская И.А., Максимова Е.В. Современные представления о нарушениях моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта и методах их диагностики // Крымский терапевтический журнал, № 1 (10) – 2008 г., т. 2. – С. 9-16*
3. *Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F. et al. Functional dyspepsia. Lancet 2020; 396 (10263):1689-702.*
4. *Moayyedi P.M., Lacy B.E., Andrews C.N. et al. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. Am J Gastroenterol 2017; 112:988-1013.*
5. *Aziz I., Palsson O.S., Whitehead W.E., et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for Rome IV functional nausea and vomiting disorders in adults. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17: 878-86.*
6. *Goyal R.K., Guo Y., Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying. Neurogastroenterol Motil 2019; 31:e13546.*
7. *Lacy, B. E., Crowell, M.D., Cangemi, D.J. et al. Diagnostic Evaluation of Gastric Motor and Sensory Disorders, The American Journal of Gastroenterology: December 2021 – Volume 116 – Issue 12 – p 2345-2356 doi: 10.14309/ajg.0000000000001562*
8. *Tack J., Deloose E., Ang D. et al. Motilin-induced gastric contractions signal hunger in man. Gut 2016; 65:214-24.*
9. *Wise J., Vazquez-Roque M., Crowell M.D. et al. Gastric Scintigraphy: lack of adherence to national guidelines. Dig Dis Sci 2020;66:2897-906.*
10. *Bharucha A.E., Camilleri M., Veil E. et al. Comprehensive assessment of gastric emptying with a stable isotope breath test. Neurogastroenterol Motil 2013; 25:e60-9.*
11. *Sangnes D.A., Softeland E., Bekkelund M. et al. Wireless motility capsule compared with scintigraphy in the assessment of diabetic gastroparesis. Neurogastroenterol Motil 2020; 32:e13771.*
12. *Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Technique of functional and motility test: how to perform antroduodenal manometry. J Neurogastroenterol Motil 2013; 19: 395-404.*
13. *Sarnelli G, Vos R, Cuomo R, et al. Reproducibility of gastric barostat studies in healthy controls and in dyspeptic patients. Am J Gastroenterol 2001; 96:1047-13.*
14. *Chedid V, Halawi H, Brandler J, et al. Gastric accommodation measurements by single photon emission computed tomography and two-dimensional scintigraphy in diabetic patients with upper gastrointestinal symptoms. Neurogastroenterol Motil 2019; 31:e13581.*
15. *Fidler J, Bharucha AE, Camilleri M, et al. Application of magnetic resonance imaging to measure fasting and postprandial volumes in humans. Neurogastroenterol Motil 2009; 21:42-51.*
16. *Carbone F, Goelen N, Porters K, et al. Impaired gastric distribution of a meal is associated with impaired intragastric pressure measurement and satiation in FD [Abstract]. Gastroenterology 2017; 152:S304.*
17. *Desprez C, Roman S, Leroi AM, Gourcerol. The use of impedance planimetry (endoscopic functional lumen imaging probe, EndoFLIP) in the gastrointestinal tract: a systematic review. Neurogastroenterol Motil 2020; 32:313980.*
18. *Cassilly D, Kantor S, Knight LC, et al. Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy. Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 311-9.*
19. *Yin J, Chen JDG. Electrogastrography: methodology, validation and applications. J Neurogastroenterol Motil 2013; 19: 5-17.*
20. *Koch KL, Hong SP, Xu L. Reproducibility of gastric myoelectrical activity and the water load test in patients with dysmotility-like dyspepsia symptoms and in control subjects. J Clin Gastroenterol 2000;31:125-9.*
21. *Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Van Den Elzen BD, et al. Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: Relationship with proximal stomach function. Gastroenterology 2001;121:1054-63.*

22. Guo J., Shi Z., Cheng J., et al. A noninvasive gastric function test for the assessment of major pathophysiology of functional dyspepsia. In: Neurogastroenterology and Motility. WILEY: Hoboken, NJ, 2020.

23. Jones M.P. Satiety testing: Ready for the clinic? World J Gastroenterol WJG 2008;14:5371.

24. Hoffman I, Vos R, Tack J. Normal values for the satiety drinking test in healthy children between 5 and 15 years. Neurogastroenterology Motil 2009;21:517–e6.

25. Kahalekar V, Sawant L, Azeez R, et al. Nutrient drink test compares well with single photon emission tomography for evaluation of gastric accommodation in functional dyspepsia. Journal of Gastroenterology and Hepatology. WILEY: Hoboken, NJ, 2018, pp 203.

26. Kindt S, Coulie B, Wajs E, et al. Reproducibility and symptomatic predictors of a slow nutrient drinking test in health and in functional dyspepsia. Neurogastroenterology Motil 2008;20:320-9.

Лекции и обзоры

Особенности течения и подходов к ведению вирусных гепатитов во время беременности (часть 1).

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

Features of the course and approaches to the management of viral hepatitis during pregnancy (part 1).

I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, E.I. Grigorenko, I.A. Iskova, V.V. Krivy

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

Ключевые слова: вирусный гепатит, гепатотропные вирусы, передача инфекции от матери ребенку, клиническая оценка беременных.

Резюме

Особенности течения и подходов к ведению вирусных гепатитов во время беременности (часть 1).

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

Несмотря на успешное внедрение в практическое здравоохранение вакцинации и эффективной противовирусной терапии, распространенность и социально-экономическое бремя вирусных гепатитов остаются высокими. Своевременная диагностика вирусных гепатитов у беременных является ключевым моментом устранения рисков неблагоприятного исхода беременности и профилактики передачи инфекции от матери ребенку. Наибольший риск для матери и плода представляет инфекция вирусами гепатитов А и Е, которые являются одной из самых частых причин желтухи и острого гепатита у беременных. Напротив, инфекция вирусами гепатита В, С и D чаще диагностируется уже на стадии хронической инфекции. Особенностью оценки функционального состояния печени при выявлении гепатотропных вирусов у беременных является физиологические отклонения референсных значений биохимических показателей крови. Кроме того, тактика противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов во время беременности и лактации требует специфического подхода с учетом рисков вертикальной передачи инфекции, активности

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 ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Цапяк Татьяна Анатольевна, *ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: tsapyak69@mail.ru*

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 ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», e-mail: egrigorenko@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

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

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

процесса и сроков физиологической беременности.

Abstract

Features of the course and approaches to the management of viral hepatitis during pregnancy (part 1).

I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, E.I. Grigorenko, I.A. Iskova, V.V. Krivy

Despite the successful introduction of vaccination and effective antiviral therapy into practical healthcare, the prevalence and socioeconomic burden of viral hepatitis remain high. Timely diagnosis of viral hepatitis in pregnant women is the key to eliminating the risks of adverse pregnancy outcomes and preventing mother-to-child transmission of the infection. The greatest risk to mother and fetus is infection with hepatitis A and E viruses, which are one of the most common causes of jaundice and acute hepatitis in pregnant women. On the contrary, infection with hepatitis B, C and D viruses is more often diagnosed already at the stage of chronic infection. A feature of the assessment of the functional state of the liver in the detection of hepatotropic viruses in pregnant women is physiological deviations of the reference values of blood biochemical parameters. In addition, the tactics of antiviral therapy for chronic viral hepatitis during pregnancy and lactation requires a specific approach, taking into account the risks of vertical transmission of infection, the activity of the process and the timing of physiological pregnancy.

Вирусный гепатит вызывается разнообразным набором вирусов с различными строением, механизмами передачи, эпидемиологическими особенностями, характером течения, но, несмотря на эти различия, они имеют общую склонность к инфицированию и размножению в гепатоцитах человека. Их называют гепатотропными вирусами (A, B, C, D, E) и они вызывают большинство случаев гепатита. Гепатит, в гораздо более редких случаях, также может быть вызван другими негепатотропными вирусами, такими как цитомегаловирус, вирус герпеса, вирус Эпштейна-Барр и вирус гриппа. Эти вирусы не нацелены на печень, но поражают ее как часть распространенного в организме острого вирусного процесса [1, 2] (Табл. 1).

Распространенность вирусных гепатитов, как острых, так и хронических форм, остается глобальной и продолжает расти. В 2017 г. в опубликованном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) докладе о глобальном гепатите было указано, что только в 2015 году зарегистрировано более 10 млн новых случаев инфицирования и 1,34 млн смертей от вирусных гепатитов [3]. Глобальная распространенность вируса гепатита С (ВГС) в 2015 году составила 71 миллион случаев, а вируса гепатита В (ВГВ) в 2016 году — 257 миллионов случаев [3] по сравнению с примерно 38 миллионами людей, живущих с ВИЧ [4]. 96% всех смертей от гепатита приходится на гепатиты В и С [3]. Распространяясь практически среди всех возрастных групп, независимо от национальных принадлежностей, гепатотропная инфекция может поражать беременных женщин, вызывая перинатальную и материнскую заболеваемость и смертность. Хотя все вирусы гепатита могут вызывать заболевание матери и ребенка, наибольший риск для здоровья матери, а затем и плода наблюдается при заражении во время беременности вирусом гепатита А (ВГА) или вирусом гепатита Е (ВГЕ) с развитием острой формы болезни. Напротив, парентеральные гепатотропные ВГВ, ВГС и вирус гепатита D (ВГD) связаны с тяжестью основного заболевания печени у матери и риском передачи инфекции от матери ребенку (ПИМР). Расширение наших знаний и возможностей по профилактике материнской заболеваемости вирусными гепатитами и ПИМР является ключом к снижению глобального бремени вирусных гепатитов [4].

Инфицирование вирусами гепатита А и Е является причиной большинства местных эпидемических вспышек и проявляется в виде острого гепатита во время беременности. Инфекция ВГА остается самоограничивающейся, в то время как ВГЕ имеет более высокую распространенность и вызывает значительную заболеваемость [5]. Острый гепатит возникает при заражении любым из пяти вирусов, но инфекция, вызванная ВГЕ, представляет наибольший риск для беременных женщин, сочетается с повышенным уровнем материнской смертности и гибелью плода, а также имеет отчетливое географическое распространение, вызванное заражением источников воды. Против ВГЕ существуют вакцины, но их применение еще не одобрено ВОЗ [5].

Гепатит В относится к наиболее распространенной форме вирусного заболевания печени у беременных и его диагностика является частью программы дородового скрининга. Матерям с высокой вирусной нагрузкой (ДНК ВГВ более 2,0х 105 МЕ/мл) рекомендуется проведение противовирусной терапии, а новорожденные получают как активную, так и пассивную иммунизацию. Гепатиты С и D у беременных, как и в общей популяции, обычно обнаруживаются в виде хронических инфекций. Серьезной проблемой острого вирусного гепатита является риск ПИМР, т.е. вертикальной передачи.

Табл. 1.

Вирусные гепатиты и беременность [5].

	Гепатит А	Гепатит В	Гепатит С	Гепатит D	Гепатит Е
Семейство	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Deltaviridae	Calciviridae
Структура нуклеиновой кислоты	(+) RNA		(+) RNA	Кольцевая (-) RNA	(+) RNA
Размер генома (kb)	7-9	3-4	10-12	1,7	7-8
Оболочка	нет	есть	есть	есть	нет
Основные пути горизонтальной передачи	Фекально-оральный, половой, парентеральный	Половой, парентеральный	Половой, парентеральный	Половой, парентеральный	Фекально-оральный, половой, парентеральный, зоонозный
Скрининг и серологическая диагностика	Anti –HAV IgM в крови и кале	HBsAg	Anti-HCV IgM Anti-HCV IgG	Anti-HDV IgM Delta Antigen	Anti-HEV IgM
Течение при беременности	Доброкачественное, саморазрешающееся.	Острая и хроническая инфекция. Распространенные вспышки.	Острая и хроническая инфекция	Для распространения требуется ко-инфекция с ВГВ.	Острое, 20% риск материнской смертности во время беременности
Риск вертикальной передачи (ВП)	Возможен/редко	30%, связан с уровнем виремии у матери	3-10%, связан с уровнем виремии у матери	Нехарактерный	Да (46%)
Профилактика (предотвращение) ВП	Предотвращение заражения с помощью общественных гигиенических мероприятий	Антенатальная противовирусная терапия. Активная и пассивная неонатальная иммунизация.	Назначение терапии с целью снижения вирусной нагрузки у матери	Снижение вирусной нагрузки ВГВ	Предотвращение заражения с помощью общественных гигиенических мероприятий
Грудное вскармливание	Да/безопасно	Да/безопасно	Да/безопасно	Да	Небезопасно в острой фазе
Наблюдение за младенцем	Не показано	Серологическое исследование крови через 3 месяца после окончания курса вакцинации, обычно до достижения возраста 9 месяцев.	Анализ крови на anti-HCV через 12-18 месяцев (после исчезновения материнских антител)	Не показано	Интенсивный мониторинг последствий ВП, если она произошла
Вакцинация	Да	Да	Нет	Нет	Две вакцины на стадии клинических исследований
Хронизация	Нет	Да	Да	Да	Нет

Особенности клинической оценки беременных.

Острый вирусный гепатит является наиболее частой причиной желтухи у беременных [6]. В большинстве случаев клиническое течение доброкачественное, но в некоторых случаях заболевание манифестируется синдромом холестаза, который имеет длительное затяжное течение, вплоть до послеродового периода [5]. Вирионы, внедряющиеся в гепатоциты, атакуются иммунной системой хозяина, что приводит к острой воспалительной реакции – острому гепатиту. Клиника характеризуется лихорадкой, недомоганием, потерей аппетита, болью в животе (обычно в правом подреберье), тошнотой, рвотой и желтухой [7]. Другие признаки включают темную окраску мочи из-за повышения уровня прямого билирубина и светлый стул. В тяжелых случаях могут возникнуть энцефалопатия и коагулопатия из-за нарушения функции печени. Физикальное обследование беременных до развития желтухи обычно не выявляет каких-либо отклонений от нормы. Однако, у 10% пациенток может отмечаться болезненность в правом подреберье и гепатомегалия, а у 5% — спленомегалия и лимфаденопатия [8].

Поврежденные гепатоциты высвобождают трансаминазы и билирубин, вызывая их повышение в кровотоке во время острых или текущих активных хронических инфекций [9]. Повышение уровня билирубина является результатом либо нарушения захвата, конъюгации и выведения билирубина, либо утечки из поврежденных гепатоцитов или желчных протоков. Уровни аммиака также повышаются, поскольку печень в результате некроза гепатоцитов не может его метаболизировать. Уровни аминотрансфераз – аспартатаминотрансферазы (АСТ) (также называемой сывороточной глутаминовой оксалоуксусной трансаминазой – SGOT) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (также называемой сывороточной глутаминовой пировиноградной трансаминазой-SGPT) повышаются, отражая общее повреждение гепатоцитов. Уровни этих трансаминаз начинают повышаться в продромальный период, предшествующий возникновению клинической желтухи. АЛТ обычно выше, чем АСТ, но абсолютные уровни плохо коррелируют с клинической тяжестью и могут достигать максимума при уровнях выше 1000 МЕ/л (нормальный диапазон 10-40 МЕ/л).

По мере прогрессирования заболевания нарушается синтетическая функция печени. Повышение протромбинового времени (ПВ), частичного тромбопластинового времени (ЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) происходит из-за снижения синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови (FII, FVII, FIX и FX) и антитромботических белков С и S [10]. VII фактор свертывания крови имеет самый короткий период полувыведения, поэтому, МНО, изменяется довольно рано [11]. Альбумин, который также является маркером функции печени, достаточно длительное время может оставаться в пределах референсных значений из-за его более длительного периода полувыведения. Однако, при оценке лабораторных показателей следует учитывать физиологические отклонения референсных значений во время беременности (табл. 2).

При обследовании беременной важно дифференцировать острый и хронический вирусные гепатиты [13, 14]. Особенностью хронической формы, затрудняющей своевременную диагностику, является латентное или малосимптомное течение, что не позволяет отследить давность заболевания. Диагноз часто ставится при скрининге или во время исследования необъяснимых нарушений функции печени. Хотя острый вирусный гепатит часто возникает во время беременности, ведение беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом является более распространенной проблемой, а профилактика передачи инфекции от матери ребенку – основной задачей оказания медицинской помощи на этом этапе.

Гепатит А (ГА)

Инфекция ВГА является наиболее частой причиной острого вирусного гепатита во всем мире [15]. Несмотря на возможности предотвратить передачу инфекции с помощью вакцинации, ежегодно в мире регистрируется 1,4 миллиона случаев гепатита А [16]. Распространенность широко варьирует в разных странах. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. смертность от гепатита А достигла более 7000 человек и составляет 0,5% всех смертей, связанных с вирусным гепатитом [17]. В результате применения целого ряда противоэпидемических мер по предотвращению фекально-орального пути передачи вируса, инфекция ВГА стала очень редкой в странах с высоким уровнем дохода и, к сожалению, это сыграло отрицательную роль в отношении формирования стойкого иммунитета у женщин фертильного возраста. В отсутствие своевременной вакцинации от вируса гепатита А и отсутствия контакта с данной инфекцией в детском и подростковом возрасте, в период беременности женщины стали подвержены более высокой вероятности инфицирования с развитием острого гепатита А. Например, в Южной Корее, где распространенность ВГА-инфекции среди детей и подростков резко снизилась, заболеваемость ВГА среди женщин увеличилась со 151 случая в 2002 г. до 4779 в 2009 г., при этом наибольший рост наблюдался среди женщин в возрасте 20-39 лет [18].

ВГА представляет собой небольшой безоболочечный одноцепочечный РНК-содержащий вирус семейства Picornaviridae с семью известными генотипами. ВГА обнаруживается в крови или стуле и является высококонтагиозным, при этом распространение происходит при тесном личном контакте или при употреблении зараженной пищи или воды, а также может передаваться половым путем при оральном сексе [19]. Средний инкубационный

Табл. 2.

Изменения лабораторных показателей во время физиологической беременности [12].

Показатели	Изменения по сравнению с нормой	Триместр максимальных изменений
Общий белок	Снижение	II-III
Альбумины	Снижение (на 20%)	II-III
γ-глобулины	Норма или небольшое снижение	III
а-глобулины	Повышение	III
β-глобулины	Повышение	III
Холестерин	Повышение (в 1,5-2 раза)	III
Триглицериды	Повышение (в 3 раза)	III
Щелочная фосфатаза	Повышение (в 2-4 раза)	III
Желчные кислоты	Повышение (до 10 мкмоль/л)	III
Прямой билирубин	Не изменяется или слабо повышается	I-III
АСТ/АЛТ	Не изменяется	-
γ-ГТ	Не изменяется	-
Церулоплазмин	Повышение	III
Трансферрин	Повышение	III
Фибриноген	Повышение	III
Факторы свертывания VII,VIII,IX,X, протромбиновый индекс	Повышение	III
а-фетопротеин	Повышение	III

период составляет около четырех недель (от 2 до 6 недель) [20].

ПИМР ВГА встречается очень редко [21]. Симптомы острой инфекции ВГА обычно длятся не более двух месяцев и состоят из недомогания, утомляемости, тошноты, рвоты и анорексии. Они могут совпадать с легкими недомоганиями беременных, поэтому особое внимание следует уделять наличию лихорадки, боли в животе, желтухе, зуду и потемнению мочи. Сообщалось об атипичных проявлениях HAV-инфекции с рецидивирующим гепатитом и двухфазным повышением сывороточной аминотрансферазы с интервалом 4-7 недель, а также длительным холестазом до 6 месяцев с острым повреждением почек [22].

Беременность не оказывает отрицательного влияния на течение ВГА [5]. Обнаружение ВГА в крови и фекалиях возможно через 10-12 дней после первичного инфицирования [23, 20], однако, диагноз ставится на основании обнаружения в сыворотке крови иммуноглобулина М ВГА (IgM).

Что касается рисков, связанных с ВГА-инфекцией во время беременности, острая ВГА-инфекция может повышать частоту преждевременных родов, отслойки плаценты и преждевременного разрыва плодных оболочек, но данных имеющихся исследований недостаточно [24, 25]. Острая печеночная недостаточность, вызванная ВГА-инфекцией, редко регистрируется во время беременности [26, 27], но были описаны случаи острой ВГА-инфекции у матери, приводящие к повреждению печени плода и ПИМР [8]. Лечение острой ВГА-инфекции является симптоматическим (например, гидратация и противорвотные средства, если необходимо), однако, тщательное наблюдение за матерями важно ввиду риска преждевременных родов. Противовирусная терапия ВГА недоступна, хотя доклинические данные in vitro позволяют предположить, что софосбувир может оказывать действие против ВГА [9].

Вакцинация против ВГА представляется безопасной при беременности: Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют введение вакцины против гепатита А беременным женщинам по медицинским показаниям [28]. В ретроспективном исследовании 1140 беременных, получивших инактивированную вакцину против ВГА, отмечено отсутствие увеличения частоты развития нежелательных явлений у матери или ребенка, по сравнению с 652 684 беременностями без введения вакцины против ВГА [29, 30].

Грудное вскармливание женщин с ВГА относительно безопасно. Хотя РНК ВГА, анти-ВГА IgG и IgM обнаруживаются в грудном молоке [31], грудное вскармливание не связано с неонатальной инфек-

цией и должно поощряться.

Гепатит В (ГВ)

По оценкам ВОЗ, в 2015 г. 257 миллионов человек, в том числе 65 миллионов женщин детородного возраста, жили с хронической инфекцией гепатита В (определяемой как положительная реакция на поверхностный антиген гепатита В) [3]. По оценкам, ежегодно рожают 4,5 миллиона женщин с хронической инфекцией ВГВ, причем наибольшее их число проживает в регионах Африки и Западной части Тихого океана. Распространенность гепатита В наиболее высока в Западно-Тихоокеанском регионе и Африканском регионе, где инфицировано 6,2% и 6,1% взрослого населения, соответственно [32]. В регионе Восточного Средиземноморья, регионе Юго-Восточной Азии и Европейском регионе инфицировано, по оценкам, 3,3%, 2,0% и 1,6% населения в целом. Напротив, в Америке инфицировано только 0,7% населения [32]. У тех, кто инфицирован в раннем возрасте, внутриутробно, во время родов или в раннем младенчестве, в 90% случаев развивается хроническая инфекция [33, 34]. Снижение распространенности данной инфекции будет достигнуто благодаря региональным программам иммунизации, которые сократят число женщин с хронической инфекцией ВГВ и эффективно предотвратят ПИМР у всех женщин, подверженных риску ее передачи [35-40].

ВГВ представляет собой оболочечный частично двухцепочечный ДНК-вирус семейства Hepadnaviridae с десятью генотипами (A–J) [41]. Ядро нуклеокапсида имеет диаметр 27 нм, и из него происходит ядерный антиген гепатита В (HBcAg). Ядро окружено липопротеиновой оболочкой или оболочкой, которая представляет собой HBsAg [42, 43]. Липопротеин оболочки вырабатывается в избыточных количествах и высвобождается в кровоток в виде HBsAg [42]. Концентрация ВГВ наиболее высока в сыворотке крови и раневом экссудате. Умеренная концентрация обнаруживается в сперме, вагинальном секрете и слюне, низкие или неопределяемые уровни обнаруживаются в моче, фекалиях, поте, слезах и грудном молоке [44].

Специфические тесты оценивают специфические маркеры ВГВ (антигены и антитела ВГВ), которые были разделены на три клинически значимые группы:

Поверхностный антиген (HBsAg) и антитела (анти-HBs):

HBsAg имеет тенденцию появляться в сыворотке крови за несколько недель до появления симптомов острого гепатита и сохраняться в течение многих лет при хронических инфекциях. Этот антиген указывает на то, что пациент потенциально заразен. Анти-HBs появляются во время выздоровления и свидетельствуют о разрешении болезни. Он остается положительным на всю жизнь у 80% пациентов [4, 44].

Ядерный (коровский) антиген (HBcAg) и антитела (анти-HBc):

HBcAg не обнаруживается в кровотоке, в то время как антитела против HBc (анти-HBc) появляются первыми и могут надежно диагностировать острую инфекцию. Анти-HBc IgM появляются на ранних стадиях заболевания и исчезают через 6 месяцев, в то время как анти- HBc IgG появляются в период выздоровления и остаются на всю жизнь.

«е» или прекор-антиген (HBeAg) и антитела (анти-HBe):

HBeAg указывает на инфекционность и тяжесть заболевания. Хроническое течение вероятно, если HBeAg остается положительным в течение 2-3 месяцев после острой фазы. Присутствие этого антигена коррелирует с повышенным уровнем ДНК ВГВ. Тестирование целых вирусных частиц или вирионов также доступно, и ДНК ВГВ стала лучшим средством контроля инфекции и критерием назначения противовирусной терапии. Вирусная нагрузка менее 200 000 МЕ/мл связана с меньшей вероятностью ПИМР [4].

Перинатальная передача от матери новорожденному ребенку является наиболее распространенным путем передачи ВГВ [45]. Однако, заражение может произойти и в случае нарушения барьера между матерью и плодом, как правило, при проведении пренатальных инвазивных тестов [46, 47]. В когортном исследовании 158 женщин с гепатитом В, HBsAg был обнаружен в клетках ворсинчатого трофобласта и эндотелиальных клетках сосудов плаценты, а ДНК ВГВ была идентифицирована с помощью гибридизации in situ с градиентом инфицированных плацентарных клеток, потенциально объясняя внутриутробную инфекцию ВГВ [48]. Амниоцентез, особенно у женщин с высокой виремией ВГВ (т. е. ДНК ВГВ ≥7,0 log10 МЕ/мл), связан с ПИМР [46, 47]. В связи с этим необходимо консультирование перед любой инвазивной процедурой, особенно при высокой вирусной нагрузке, с целью рассмотрения альтернативного неинвазивного пренатального тестирования [49]. Целесообразность противовирусной терапии для снижения уровня ДНК ВГВ у матери перед инвазивным тестированием требует дальнейшего изучения.

Таким образом, вертикальная передача происходит в основном у новорожденных с высоким риском развития хронической инфекции ВГВ [42]. Если мать-носительница ВГВ также положительна на антиген «е» гепатита В (HBeAg), вероятность инфицирования ее новорожденного составляет 90%. Иммунопрофилактика с помощью иммуноглобулина гепатита В и вакцинация против ВГВ проводится младенцу в течение 12 часов после рождения [50,

Рис. 1. Тактика ведения HBsAg- позитивных беременных. [4].

51]. В случаях развития острого ГВ на ранних сроках беременности, риск перинатальной передачи составляет около 10% [52]. С другой стороны, если острая инфекция возникает во время родов или близко к ним, частота передачи может достигать 60% [53]. Примерно 25% инфицированных младенцев станут хроническими носителями ВГВ [43, 44]. Большинство носителей HBsAg бессимптомны, потенциально заразны и являются постоянным источником новых инфекций [43].

Влияние беременности на течение ГВ, если таковое имеется, минимально. Проявления острой инфекции ВГВ у беременных женщин могут отличаться от таковых у небеременных женщин [4]. Недавнее исследование 22 беременных женщин с острой инфекцией ВГВ по сравнению с 87 небеременными женщинами из контрольной группы показало меньшее количество типичных клинических симптомов и отсроченную сероконверсию HBsAg в группе беременных, чем в группе небеременных женщин [54]. В

редких случаях острая инфекция может осложниться острой печеночной недостаточностью, требующей трансплантации печени [55]. Трансплантация печени может спасти жизнь, но связана с высокой перинатальной смертностью [55]. Острая инфекция ВГВ, по-видимому, не влияет на течение беременности или перинатальный исход, за исключением повышенного риска преждевременных родов в результате принудительных вмешательств при тяжелом заболевании матери [4].

При хроническом заболевании, которое является распространенной формой инфекции вируса гепатита В, измененный иммунитет во время беременности может увеличить риск обострений ГВ, который, как сообщается, составляет около 6-14% у женщин во время беременности и от 10% до 50% в послеродовой период [56]. У женщин с хроническим гепатитом В сывороточные уровни ДНК ВГВ и вирусных антигенов (HBsAg, HBeAg) в основном стабильны во время беременности несмотря на повышенный уровень кортикостероидов надпочечников, эстрогена и прогестерона [57, 58]. Частота вспышек активности АЛТ у женщин с инфекцией ВГВ во время беременности и в послеродовой период варьирует. В когортном исследовании, проведенном в четырех больничных клиниках США с 2006 по 2015 г., 311 женщин с ВГВ-инфекцией, преимущественно африканского или азиатского происхождения, но с неполными данными о статусе HBeAg, наблюдались во время и после беременности [59]. Вспышки активности АЛТ с уровнями ≥ 2 раз выше верхней границы нормы были зарегистрированы в 14% из 311 беременностей и в послеродовом периоде в 16% из 134 беременностей [60]. Положительный тест на HBeAg и более молодой возраст были связаны с риском повышения активности АЛТ. Среди 50 обострений желтуха развилась у пяти беременных до родов, у одной женщины в послеродовом периоде, а у одной женщины с циррозом печени развились асцит и желтуха в послеродовом периоде [59]. Однако, большинство обострений ВГВ являются легкими и самокупирующимися, и, при отсутствии выраженного фиброза или коинфекции гепатита D, лишь в некоторых случаях прогрессируют до печеночной декомпенсации или желтухи [59]. Тем не менее, разумно контролировать уровни АЛТ в течение первых шести месяцев после родов или в течение первых шести месяцев после прекращения приема противовирусных препаратов у матерей, получающих противовирусное лечение в третьем триместре [4].

Неясно, влияет ли инфекция ВГВ на исходы беременности. Имеются неопределенные ассоциации хронического ВГВ с гестационным диабетом, дородовым кровотечением и угрозой преждевременных родов [61], но эти данные не были подтверждены исследованиями хорошего качества. Нет никаких сомнений в том, что женщины с циррозом в исходе гепатита В (как и при других тяжелых заболеваниях печени) имеют повышенный риск материнской и внутриутробной смертности [62].

HBsAg-положительные женщины должны пройти вирусологическое (HBeAg и ДНК HBV) и биохимическое (уровень АЛТ) обследование, предпочтительно в первом или втором триместре для выявления показаний к противовирусной терапии для матери или плода (рис. 1).

В настоящее время не существует препарата с достаточной эффективностью в отношении полной элиминации ВГВ, поэтому целью лечения остается подавление активности вируса и предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [5].

Систематический обзор подтвердил безопасность нескольких одобренных противовирусных препаратов против ВГВ (ламивудин, телбивудин и тенофовир адизопроксилфумарат) при беременности без увеличения числа врожденных аномалий, преждевременных родов, послеродового кровотечения или повышения уровня креатинкиназы у матери [47, 48]. Ламивудин и тенофовир не связаны с тератогенным действием даже в первом триместре [63]. Противовирусная терапия матери может уменьшить неэффективность иммунопрофилактики у младенцев [64, 65, 66]. Существует соглашение о том, что риск неэффективности иммунопрофилактики крайне низкий при уровне ДНК ВГВ < 5,3 log10 МЕ/мл (< 200 000 МЕ/мл), и клинически значим, когда ДНК ВГВ составляет > 7,0 log10 МЕ/мл [67, 68]. Противоречия остаются, когда уровни материнской ДНК ВГВ находятся в «серой зоне» (между 5,3 и 7,0 log10 МЕ/мл). Доля женщин, попадающих в эту серую зону, широко варьируется (от 6% до 40%), что отражает различия в тестах и, возможно, различия в когортах клинических исследований [69, 70].

Противовирусная профилактика, начатая на 28-32 неделе беременности, позволяет адекватно подавить вирусную нагрузку и предотвратить ПИМР [4, 51, 64]. Субоптимальное снижение вирусной нагрузки может произойти в случае преждевременных родов, что оправдывает начало противовирусной профилактики в 28 недель, а не в 32 недели. Чрезвычайно высокая исходная вирусная нагрузка (определяемая как > 8,0 log10 МЕ/мл) может быть фактором риска субоптимальной супрессии ДНК ВГВ при родах (то есть < 200 000 МЕ/мл) и требует рассмотрения вопроса о начале противовирусной профилактики ранее, во втором триместре [64, 71]. Прием противовирусных препаратов может быть прекращен при родах и возобновлен, при наличии показаний, через 3 месяца после родов.

Грудное вскармливание не должно быть ограничено [72]. Хотя ВГВ присутствует в грудном молоке, дети, находящиеся на грудном вскармливании, не подвергаются более высокому риску инфицирования ВГВ, чем дети, находящиеся на искусственном вскармливании, при условии, что они получают вакцину при рождении. ВОЗ рекомендует безотлагательно иммунизировать детей грудного вскармливания, независимо от статуса матери по ВГВ [73]. Тенофовир в минимальном количестве попадает в

грудное молоко и секретируется в форме, которая плохо усваивается младенцами [74]. Общее воздействие на младенцев, вероятно, незначительно, по оценкам одного исследования оно составляет ~0,03% пероральной дозы [75]. Тенофовир алафенамид, который имеет меньшую почечную и костную токсичность, является препаратом выбора для кормящих женщин, но исследования его фармакокинетики в грудном молоке отсутствуют.

Выводы:

• Инфицирование ВГА во время беременности может увеличить частоту неблагоприятных исходов беременности. Имеются сообщения о случаях, приводящих к повреждению печени плода и передаче ВГА от матери ребенку.

• Беременные женщины с хроническим вирусным гепатитом В могут иметь повышенный риск преждевременных родов и гестационного диабета.

• Существует риск ПИМР ВГВ, особенно у женщин с высоким уровнем виремии, но этот риск снижается при назначении матери противовирусной терапии, своевременном проведении иммунопрофилактики у младенцев.

Литература

1. Williamson C., Mackillop L., Heneghan M. Diseases of the liver, biliary system, and pancreas //Creasy&Resnik's Maternal-Fetal Medicine. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. – 2009. – С. 1059-77.

2. Morocco S., Korman A., Stein J. Influenza A hepatitis in pregnancy // Obstetrics & Gynecology. – 2014. – Т. 124. – №. 2. – С. 431-433.

3. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 (WHO, 2017)

4. Terrault, N. A., Levy, M. T., Cheung, K. W., & Jourdain, G. (2020). Viral hepatitis and pregnancy. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.

5. Chilaka, V. N., & Konje, J. C. (2021). Viral Hepatitis in pregnancy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 256, 287-296.

6. Hay J. E. Liver disease in pregnancy //Hepatology. – 2008. – Т. 47. – №. 3. – С. 1067-1076.

7. Casey, L. C. et al. Acute liver failure (ALF) in pregnancy: how much is pregnancy-related? Hepatology https:// doi.org/10.1002/hep.31144 (2020)

8. Leikin, E. et al. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. Obstet. Gynecol. 88, 690-691 (1996).

9. Jiang, W. et al. Sofosbuvir inhibits hepatitis A virus replication in vitro assessed by a cell-based fluorescent reporter system. Antivir. Res. 154, 51-57 (2018)

10. Wendon J, J C, A D, FS L, M M, D S, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol 2017;66:1047-81, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003.

11. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. Semin Thromb Hemost 2008;34:772-8, doi:http://dx.doi.org/10.1055/s0029-1145259

12. Е.П. Григоренко, Е.В. Максимова, П.А. Кляритская Заболевания печени у беременных Крымский терапевтический журнал.- 2020.- №2. – 21 -30 с.

13. Cacciola I, Scoglio R, Alibrandi A, Squadrito G, Raimondo G, Alibrando A, et al. Evaluation of liver enzyme levels and identification of asymptomatic liver disease patients in primary care. Intern Emerg Med 2017, doi:http://dx.doi. org/10.1007/s11739-016-1535-2

14. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. Postgrad Med J 2016, doi:http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2015- 133715

15. yan Seto MT, Cheung KW, Hung IFN. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2020, doi:http://dx.doi. org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009

16. Jacobsen, K. H. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review (WHO, 2008)

17. World Health Organization [WHO]. Hepatitis A. World Heal Organ n.d. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a (accessed September 11, 2020)

18. Cho, G. J. et al. Hepatitis A virus infection during pregnancy in Korea: hepatitis A infection on pregnant women. Obstet. Gynecol. Sci. 56, 368-374 (2013).

19. Rivas V, Barrera A, Pino K, Núñez R, Caceres CJ, Lopez-Lastra M, et al. Hepatitis A outbreak since November 2016 affecting men who have sex with men (MSM) in Chile connected to the current outbreak in MSM in Europe, situation up to October 2017. Eurosurveillance 2018;(23):18-00060, doi: http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00060.

20. Chai SJ, Gu W, O'Connor KA, Richardson LC, Tauxe RV. Incubation periods of enteric illnesses in foodborne outbreaks, United States,1998-2013. Epidemiol Infect 2019, doi:http://dx.doi.org/10.1017/S0950268819001651.

21. Hamburg-Shields E, Prasad M. Infectious hepatitis in pregnancy. 2019

22. Jeong S-H, Lee H-S. Hepatitis a: clinical manifestations and management. Intervirology 2010;53:15-9, doi:http://dx.doi.org/10.1159/000252779.

23. yan Seto MT, Cheung KW, Hung IFN. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2020, doi:http://dx.doi. org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009.

24. Elinav, E. et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. Gastroenterology 130, 1129-1134 (2006)

25. Chaudhry, S. A. & Koren, G. Hepatitis A infection during pregnancy. Can. Fam. Physician 61, 963-964 (2015).

26. Simsek, Y. et al. Fulminant hepatitis A infection in second trimester of pregnancy requiring living-donor liver transplantation. J. Obstet. Gynaecol. Res. 38, 745-748 (2012).

27. Casey, L. C. et al. Acute liver failure (ALF) in pregnancy: how much is pregnancy-related? Hepatology https:// doi.org/10.1002/hep.31144 (2020).

28. Advisory Committee on Immunization Practices, Fiore, A. E., Wasley, A. & Bell, B. P. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm. Rep. 55, 1-23 (2006).

29. Moro, P. L. et al. Reports to the vaccine adverse event reporting system after hepatitis a and hepatitis AB vaccines in pregnant women. Am. J. Obstet. Gynecol. 210, 561.e1-561.e6 (2014).

30. Groom, H. C. et al. Uptake and safety of hepatitis A vaccination during pregnancy: a vaccine safety datalink study. Vaccine 37, 6648-6655 (2019)

31. Daudi N, Shouval D, Stein-Zamir C, Ackerman Z. Breastmilk Hepatitis A Virus RNA in Nursing Mothers with Acute Hepatitis A Virus Infection. Breastfeed Med 2012;7:313-5, doi:http://dx.doi.org/10.1089/bfm.2011.0084.

32. World Health Organization [WHO]. Hepatitis B 2020. https://www.who.int/ news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b (accessed September 11, 2020).

33. Edmunds, W. J. et al. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. Proc. R. Soc. Lond. B 253, 197-201 (1993).

34. Beasley, R. P. et al. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double-blind placebocontrolled trial. Lancet 2, 388-393 (1981)

35. Hu, Y. C. et al. Seroprevalence of hepatitis B virus in Taiwan 30 years after the commencement of the national vaccination program. PeerJ 6, e4297 (2018).

36. Hofstraat, S. H. I. et al. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. Epidemiol. Infect. 145, 2873-2885 (2017).

37. Su, W. J. et al. The impact of universal infant hepatitis B immunization on reducing the hepatitis B carrier rate in pregnant women. J. Infect. Dis. 220, 1118-1126 (2019).

38. Walker, T. Y. et al. Characteristics of pregnant women with hepatitis B virus infection in 5 US public health jurisdictions, 2008-2012. Public Health Rep. 131, 685-694 (2016).

39. Shepard, C. W. et al. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. Epidemiol. Rev. 28, 112-125 (2006).

40. US Department of Health and Human Services. Hepatitis B basic information. HHS.gov https://www. hhs.gov/hepatitis/learn-about-viral-hepatitis/hepatitisb-basics/index.html (2019).

41. Revill, P. A. et al. The evolution and clinical impact of hepatitis B virus genome diversity. Nat. Rev

42. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. Hepatology 2009;49:S13, doi: http://dx.doi.org/10.1002/hep.22881.

43. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. Clin Chem 1997, doi:http://dx.doi.org/10.1093/clinchem/43.8.1500.

44. Robinson W. S. Hepatitis B Virus and Hepatiis D Virus //MAN-

DEL, DOUGLAS, and BENNETT, S Principles and Practice of Infectious Diseases. – 2000.

45. Prevention of mother-to-Child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. World Health Organization; 2020.

46. Han, Z. et al. Mother-to-child transmission of hepatitis B virus after amniocentesis: a retrospective matched cohort study. Prenat. Diagn. 39, 431-440 (2019).

47. Yi, W. et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. J. Hepatol. 60, 523-529 (2014).

48. Xu, D. Z. et al. Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. Am. J. Obstet. Gynecol. 185, 981-987 (2001)

49. Mackie, F. L. et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. BJOG 124, 32-46 (2017).

50. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee W-C. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975, doi:http://dx.doi.org/10.1056/nejm197504102921503.

51. EASL. European Association for the Study of the Liver (EASL). 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021.

52. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver Int 2009, doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01933.x.

53. Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. Ann Hepatol 2006, doi:http://dx.doi.org/10.1016/s1665-2681(19)32019-8.

54. Han YT, Sun C, Liu CX, Xie SS, Xiao D, Liu L, et al. Clinical features and outcome of acute hepatitis B in pregnancy. BMC Infect Dis 2014, doi:http://dx.doi.org/ 10.1186/1471-2334-14-368.

55. Kimmich N, Dutkowski P, Krähenmann F, Müllhaupt B, Zimmermann R, Ochsenbein-Kölble N. Liver transplantation during pregnancy for acute liver failure due to HBV infection: a case report. Case Rep Obstet Gynecol 2013;2013:1-5, doi:http://dx.doi.org/10.1155/2013/356560.

56. Kushner T, Sarkar M. Chronic hepatitis B in pregnancy. Clin Liver Dis 2018;12:24-8, doi:http://dx.doi.org/10.1002/cld.727

57. Bzowej, N. H. et al. Total alanine aminotransferase (ALT) flares in pregnant North American women with chronic hepatitis B infection: results from a prospective observational study. Am. J. Gastroenterol. 114, 1283-1291 (2019).

58. Liu, J. et al. Kinetic changes of viremia and viral antigens of hepatitis B virus during and after pregnancy. Medicine 94, e2001 (2015).

59. Kushner, T. et al. Incidence, determinants and outcomes of pregnancy-associated hepatitis B flares: a regional hospital-based cohort study. Liver Int. 38, 813-820 (2018).

60. Jourdain, G. et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. N. Engl. J. Med. 378, 911-923 (2018).

61. Tse KY, Lai FH, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. J Hepatol 2005;43:771-5, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2005.05.023.

62. Shaheen AAM, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. Liver Int 2010;30:275-83, doi:http://dx. doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02153.

63. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry interim report for 1 January 1989 through 31 January 2020 (Registry Coordinating Center, 2020)

64. Pan, C. Q. et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. N. Engl. J. Med. 374, 2324-2334 (2016).

65. Greenup, A. J. et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. J. Hepatol. 61, 502-507 (2014).

66. Jourdain, G. et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. N. Engl. J. Med. 378, 911-923 (2018).

67. Wen, W. H. et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. J. Hepatol. 59, 24-30 (2013).

68. Cheung, K. W. et al. Immunoprophylaxis failure of infants born to hepatitis B carrier mothers following routine vaccination. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 16, 144-145 (2018).

69. Thilakanathan, C. et al. Mother-to-child transmission of hepatitis B: examining viral cut-offs, maternal HBsAg serology and infant testing. Liver Int. 38, 1212-1219 (2018)

70. Zou, H. et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. J. Viral Hepat. 19, e18–e25 (2012)

71. Han, G. R. et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J. Hepatol. 55, 1215-1221 (2011)

72. Shi, Z. et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 165, 837-846 (2011)

73. World Health Organization. Hepatitis B and breastfeeding (WHO, 1996)

74. Hu, X., Wang, L. & Xu, F. Guides concerning tenofovir exposure via breastfeeding: a comparison of drug dosages by developmental stage. Int. J. Infect. Dis. 87, 8-12 (2019)

75. Benaboud, S. et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. Antimicrob. Agents Chemother. 55, 1315-1317 (2011).

Лекции и обзоры

Сосудистые мальформации желудочно-кишечного тракта

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова

Vascular malformations of the gastrointestinal tract

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.V. Maksimova

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

Ключевые слова: ангиодисплазия, гемангиома, телеангиэктазии, желудочно-кишечное кровотечение

Резюме

Сосудистые мальформации желудочно-кишечного тракта

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова

Сосудистые мальформации желудочно-кишечного тракта – это аномалии развития сосудов, которые могут наблюдаться в любом возрасте. Чаще всего они проявляются кровотечением и анемией. Сосудистые мальформации могут поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта, а у некоторых пациентов также наблюдаются сосудистые аномалии других органов и систем, например, кожи. Многие сосудистые поражения желудочно-кишечного тракта текут бессимптомно. У небольшого числа таких пациентов имеются клинически манифестные генетические заболевания, такие как наследственная геморрагическая телеангиэктазия. У пожилых пациентов ангиодиспластические поражения слепой кишки по своей природе могут быть дегенеративными. Диагноз сосудистых мальформаций желудочно-кишечного тракта обычно ставится на основании эндоскопического исследования, включая видеокапсульную эндоскопию, или ангиографии., Дискретные и локализованные поражения при сосудистых мальформациях хорошо поддаются местному лечению с помощью лазера, диатермокоагуляции или склеротерапии. Распространённые и диффузные поражения, а также тяжёлые кровотечения обычно требуют хирургического вмешательства.

Ключевые слова: ангиодисплазия; гемангиома; телеангиэктазии; желудочно-кишечное кровотечение.

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 имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: 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 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: e-mail: crimtj@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

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 имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Abstract

Vascular malformations of the gastrointestinal tract

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.V. Maksimova

Vascular malformations of the gastrointestinal tract are abnormalities in the forming of blood vessels that can occur at any age. Most often, they are manifested by bleeding and anemia. Vascular malformations can affect any part of the gastrointestinal tract, and some patients also have vascular abnormalities in other organs and systems, such as the skin. Many vascular lesions of the gastrointestinal tract are asymptomatic. A small number of these patients have clinically manifested genetic diseases such as hereditary hemorrhagic telangiectasia. In elderly patients, angiodysplastic lesions of the cecum may be degenerative in nature. Diagnosis of vascular malformations of the gastrointestinal tract is usually made on the basis of endoscopic examination, including video capsule endoscopy, or angiography. Discrete and localized lesions in vascular malformations respond well to local treatment with laser, diathermocoagulation, or sclerotherapy. Widespread and diffuse lesions and severe bleeding usually require surgery.

Key words: angiodysplasia; hemangioma; telangiectasia; gastrointestinal bleeding.

Наша статья посвящена обзору сосудистых мальформаций желудочно-кишечного тракта. Они представляют собой нарушения нормальной сосудистой архитектоники, затрагивающие артериальные, венозные, капиллярные, а иногда и лимфатические сосуды. При этих состояниях аномалии кровеносных сосудов является первичным или преобладающим признаком. Гемангиомы – самые распространённый пример этой патологии. Многие сосудистые мальформации являются врожденными, и их следует правильно описывать как гамартомы. Другие сосудистые мальформации развиваются на протяжении жизни пациента. Весьма распространены такие виды сосудистых мальформаций, как телеангиэктазии; их этиология разнообразна: наследственная, приобретенная на фоне заболевания соединительной ткани; часто причины их возникновения остаются неизвестными. Наконец, установлено, что ряд заболеваний может влиять на кровеносные сосуды желудочно-кишечного тракта – пептические язвы, опухоли, портальная гипертензия, псевдокисты поджелудочной железы, что приводит к развитию сосудистых мальформаций.

Ассоциация колопроктологов России в своих клинических рекомендациях от 2021 года [1], даёт следующие определения терминов «ангиодисплазия» и «мальформация»:

Ангиодисплазия – патологическое состояние, при котором имеется порочное (патологическое) развитие и строение сосудов кишечной стенки.

Врожденная ангиодисплазия – заболевание, при котором патологическое развитие сосудов кишечной стенки формируется во внутриутробном периоде.

Приобретенная ангиодисплазия – заболевание, причиной которого является приобретенное патологическое (аномальное) строение правильно сформированных расширенных сосудов кишечника.

Мальформация – любое отклонение от нормального физического развития, аномалия развития, повлекшая за собой грубые изменения строения и функции органа или ткани. Мальформация может быть врожденным или приобретенным дефектом развития, а также возникать в результате какого-либо заболевания или травмы [1].

В мировой медицинской литературе термины «сосудистая мальформация» и «ангиодисплазия» часто используются как синонимы.

Эпидемиология сосудистых мальформаций

По некоторым оценкам, симптоматические сосудистые аномалии могут присутствовать примерно у 1 из 10.000 человек. Наиболее частыми проявлениями сосудистых мальформаций являются острое кровотечение, хроническая анемия и непроходимость, или инвагинация, в случае, если сосудистая аномалия имеет опухолевую природу. В желудочно-кишечном тракте сосудистые мальформации являются причиной кровотечений от 20% до 30% случаев. [2-4]. Могут наблюдаться симптомы, связанные с поражением других органов и систем: сердечная недостаточность, плевральный или перикардиальный выпот, отек лёгких и аномальный возврат крови в легочные вены. У пациентов с сопутствующими аномалиями лимфатических сосудов, которых может развиться асцит и энтеропатия с потерей белка [5].

Мы приводим здесь этиологическую классификацию, предложенную в клинических рекомендациях Ассоциации колопроктологов России [1].

Классификация ангиодисплазий по происхождению:

I тип – врожденная ангиодисплазия:

а) ненаследственная форма;

б) наследственная форма (болезнь Рендю-Ослера)

II тип – приобретенная ангиодисплазия

Классификация сосудистых аномалий

В соответствии с Международной классификации болезней МКБ-10 сосудистые аномалии систематизируются следующим образом:

Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной классификации болезней МКБ-10 [6].

Класс XI: Болезни органов пищеварения

K55 Сосудистые болезни кишечника.

K55.2 Ангиодисплазия ободочной кишки

K55.3 Ангиодисплазия тонкого кишечника

K55.8 Другие сосудистые болезни кишечника.

Сосудистые аномалии клинически чаще всего проявляются в тонком и толстом кишечнике, но может быть поражена любая часть пищеварительного тракта.

Классификация сосудистых мальформаций по F.H. Gordon et al. [7].

1. Артериовенозная мальформация.
   а) Ангиодисплазия
   б) Эктазия сосудов
2. Множественные флебэктазии.
3. Телеангиэктазия.
   а) Болезнь Рандю–Ослера–Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия)
   б) синдром Шерешевского-Тернера
   в) телеангиэктазии с кальцинозом, синдромом Рейно и склеродактилией (CREST), системным склерозом или смешанным заболеванием соединительной ткани.
4. Гемангиома
   а) Кавернозно-диффузный или инфильтрирующий
   б) Капиллярный
   в) Смешанный капиллярно-кавернозный
   г) синдром Пейтца-Егерса
   д) Синдром Бина (Blue rubber bleb naevus).
   е) Синдром Клиппеля-Треноне-Вебера
5. Заболевания соединительной ткани, поражающие сосуды.
   а) Эластическая псевдоксантома
   б) Синдром Элерса-Данлоса

Артериовенозные мальформации

Ангиодисплазия

Наиболее частым ангиодиспластическим поражением является поражение слепой кишки пожилых пациентов, которое часто бывает множественным [8]. До 80% артериовенозных мальформаций локализуется в правых отделах толстой кишки, хотя могут быть поражены другие части кишечника, особенно дистальная часть тонкой кишки. Обычно пациенты обращаются за врачебной помощью в возрасте от 60 до 80 лет. Ангиодиспластические поражения состоят преимущественно из капиллярных и венозных элементов в виде дискретных аномалий в подслизистой оболочке. Самые маленькие поражения состоят из расширенных капилляров слизистой оболочки, сообщающихся с извилистой подслизистой веной. Количество изменённых сосудов, их извилистость и степень эктазии нарастают по мере расширения поражений. Частота поражений увеличивается с возрастом, чаще всего диагностируются у лиц старше 70 лет, и поэтому считается, что они имеют дегенеративное происхождение. Считается, что большая частота их расположения в стенке слепой кишки, связана с тем, что это область кишечника с наибольшим натяжением стенки и, следовательно, предположительно, где оказывается наибольшая нагрузка на кровеносные сосуды. Это может спровоцировать локальную сосудистую эктазию. Точный патогенез этих процессов неясен, но было высказано предположение, что хроническая обструкция подслизистых вен приводит к дилатации капилляров и, в конечном итоге, к недостаточности прекапиллярного сфинктера.

Ангиодиспластические поражения могут быть полностью бессимптомными и выявляться, например, при эндоскопических исследованиях по другим показаниям. Проспективное исследование толстой кишки у небольшого числа бессимптомных пожилых людей выявило подозрительные отклонения примерно у одной трети пациентов.

Поскольку расширенные сосуды расположены поверхностно, они могут спонтанно кровоточить.

Клиника может проявляться явным кровотечением, клинически манифестным – выделением ректально крови темного или темно-бордового цвета, или скрытым – железодефицитной анемией. Предполагается, что на такие кровотечения приходится 6% случаев явных кровотечений из толстой кишки [9]. Кровотечения нередко рецидивируют, наблюдаются в течение недель или месяцев и вызывают стойкий дефицит железа, который часто несмотря на прием добавок, требует повторных переливаний крови.

Поражения чаще всего диагностируются при эндоскопии желудочно-кишечного тракта или ангиографии. Эндоскопия показывает отдельные или множественные скопления ярко-красных, эктатических или паутинных скоплений поверхностных сосудов. Ангиографический диагноз зависит от наличия покраснения сосудов, обычно на антимезентериальной границе слепой кишки, и раннего наполнения вены, так что одновременно вырисовываются силуэт верхней брыжеечной артерии и вены. Между этими двумя исследованиями есть хорошее, но не полное соответствие.

Низкая квалификация эндоскописта или более глубокое расположение подслизистой оболочки может снизить эффективность эндоскопии, а небольшие поражения, особенно те, которые не подходят для распознавания быстрого артериовенозного шунтирования, могут не обнаруживаться ангиографически. У пациентов с желудочно-кишечными

кровотечениями после исключения рутинных причин со стороны верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта с помощью эндоскопии, затем ангиографии или push-энтероскопии [10] можно выявить ангиодиспластические поражения тонкой кишки у 40% отобранных для исследования пациентов [11].

Показаний для лечения случайно обнаруженных ангиодиспластических поражений слепой кишки нет. Если они имеют клинически манифестный характер, то наименее травматичным методом лечения является местная эндоскопическая лазерная или термокоагуляция, при которой в 78% случаев сообщалось об эффективном гемостазе [12]. Эти процедуры не вполне безопасны для тонкой стенки слепой кишки и вызывают серозное раздражение и кровотечение после лечения у 10% пациентов после лазерной терапии. Склеротерапия, по мнению некоторых авторов, также эффективна, но требует внимательного отношения к технике выполнения процедуры [13]. При множественных поражениях органа успешное эндоскопическое лечение может быть затруднено.

Местная резекционная хирургия является более радикальным методом, чем эндоскопическая абляция, и, как правило, достаточно эффективна, поэтому она может быть показана при наличии большого количества поражений, однако, у пожилых лиц операция более рискованна, чем в общей популяции.

Хирургическое лечение может потребоваться до 12% пациентов [14]. Даже после очевидно успешной абляции поражений может произойти рецидив кровотечения.

Для пациентов с рецидивирующими кровотечениями, вызванными пороками развития сосудов кишечника, может быть эффективным фармакологическое лечение с использованием эстрогенов (например, 0,05 мг этинилэстрадиола и 1 мг норэтистерона). Так, в ходе 6-месячного перекрестного рандомизированного контролируемого исследования, оно резко сокращало потребность в переливании крови [15,16]. Артериальная эмболизация при ангиодисплазии толстой кишки может быть эффективным методом лечения в экстренных случаях [17], но она также несет большой риск ишемии толстой кишки [18].

Эктазия сосудов антрального отдела желудка (GAVE)

В отличие от ангиодисплазии слепой кишки, это состояние, также известное как «арбузный желудок», встречается относительно редко. Его клиническое значение состоит в том, что отсутствие эффективных методов лечения может привести к хронической железодефицитной анемии. Этиология GAVE неизвестна. Желудок приобретает характерный эндоскопический вид скоплений красных пятен эктатических сосудов, расположенных полосами вдоль складок антральных складок, которые связаны с фибриновыми тромбами, фиброгиалинозом и образованием веретенообразных клеток [19].

Фармакотерапия с доказанным положительным эффектом включает комбинированный пероральный прием эстрогенов и прогестерона [20]. Имеется также единичное исследование о лечении небольшой группы пациентов ежедневным подкожном введением октреотида [21]. Более широко сообщалось об успехах эндоскопических методов лечения, в частности прямого прижигания с помощью аргоноплазменной коагуляции, диатермокоагуляцией или YAG (иттрий-алюминиевый гранат) лазером [22], хотя такие методы лечения менее эффективны при диффузной форме GAVE.

Хирургическая антрэктомия – ещё один вариант лечения GAVE. У пациентов с циррозом печени осложнения хирургического вмешательства могут быть снижены за счет предварительного формирования TIPS для снижения портального давления [23].

Поражения Дьелафуа (Dieulafoy)

Поражение Дьелафуа чаще всего диагностируется, когда большое кровотечение возникает из точечной эрозии над артерией – обычно в пределах нескольких сантиметров от желудочно-пищеводного перехода [24]. Реже поражения Дьелафуа наблюдаются в двенадцатиперстной кишке, тощей кишке, толстой и прямой кишке [25]. Кровоизлияния из этих поражений составляют до 15% профузных желудочно-кишечных кровотечений и до 5% всех кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в некоторых исследованиях [26]. Сообщалось о различных эндоскопических подходах для остановки кровотечения, включая перевязку бандажом или клипсой [27], электрокоагуляцию и применение различных склерозирующих и сосудистых средств, включая норадреналин и полидоканол [28], а также тетрадоцилат натрия с абсолютным спиртом [29]. В случае неудачи эндоскопических методов обычно применяется хирургический подход [30].

Флебэктазия

Флебэктазия характеризуется как расширение одной или нескольких вен, не связанное с портальной гипертензией. Оно может локализоваться в различных частях тела, включая сосуды конечностей, яремной, кожной или брыжеечной артерии. Эта аномалия имеет врожденное происхождение, и эндотелиальная выстилка сосудов может быть аномальной. Флебэктазия в кишечнике встречается гораздо реже, чем ангиодисплазия, и, наиболее часто локализуется в тощей кишке [31]. Эта аномалия может простираться на несколько сантиметров в виде сине-красных узелков подслизистой оболочки. Флебэктазия обычно встречается у людей среднего или пожилого возраста и вызывает кровотечения различной степени тяжести, от клинически скрытых до выраженных, которые могут быть опасными для жизни. Из-за низкой скорости кровотока по рас-

ширенным венам их может быть трудно визуализировать на ангиографии. Более широкое использование энтероскопии и видеокапсульной эндоскопии может облегчить выявление этих поражений [32].

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ, болезнь Рандю–Ослера–Вебера).

Это аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся телеангиоэктазиями кожи и слизистых оболочек, в основном небольшими по размеру (1-4 мм), число которых увеличивается с возрастом. Эти телеангиэктазии склонны к кровотечению. Анатомически это прямые артериовенозные шунты без промежуточных капилляров. Характерны рецидивирующие кровотечения из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся хронической железодефицитной анемией вследствие поражений слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки и толстой кишки [33].

Поражения при НГТ становятся более выраженными к третьему десятилетию. У 10-20% больных наблюдается желудочно-кишечное кровотечение, как правило, в среднем или старшем возрасте.

Эндоскопическое обследование может выявить множество поражений желудочно-кишечного тракта, особенно если используется энтероскопия или видеокапсульная эндоскопия.

Таким больным показано местное лечение с помощью диатермокоагуляции, лазеротерапии или склерозирования, оно является наименее травматичным вариантом, но из-за множественного характера повреждений, возможно, иногда его приходится повторять. Можно прибегнуть к локальной резекции наиболее пораженной области, но только если состояние пациента достаточно серьезное, поскольку высока вероятность того, что значительные поражения будут диффузно распределены на большом протяжении. При повторных кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта часто используются ингибиторы протонной помпы и мизопростол – однако они не имеют убедительных доказательств своей эффективности.

Телеангиэктазия, связанная с заболеваниями соединительной ткани

Системный склероз, склеродермия, синдром CREST (кальциноз, эзофагит, болезнь Рейно, склеродактилия телеангиэктазия) и смешанное заболевание соединительной ткани — это состояния неизвестной этиологии, которые характеризуются избыточным отложением коллагена и фиброзом многих органов, включая кожу, кишечник, легкие и почки. Множественные телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек и феномен Рейно – общие черты этих состояний. Телеангиэктазия может наблюдаться во всем желудочно-кишечном тракте, несколько чаще в желудке. Осложнением телеангиэктазии у этих больных могут быть тяжелые кровотечения, при этом в некоторых исследованиях сообщается, что они составляют до 40% желудочно-кишечных кровотечений у таких пациентов [34]. Методы лечения кровотечений при телеангиэктазии у этих пациентов во многом зависят локализации телеангиэктазий. Имеются сообщения об успехе комбинированной пероральной терапии эстрогенами и прогестероном при поражениях желудка, связанных с CREST [35], но в более тяжелых случаях, требуется эндоскопическое лечение или хирургическое вмешательство.

Гемангиомы

Термин гемангиома чаще всего используется для сосудистых аномалий, которые имеют признаки опухоли. Они составляют примерно 10% всех доброкачественных опухолей тонкого кишечника. Большинство из них по своему гистологическому строению представляют собой гамартомы. Со временем они могут увеличиваться в размере. Подавляющее большинство из них - доброкаче-

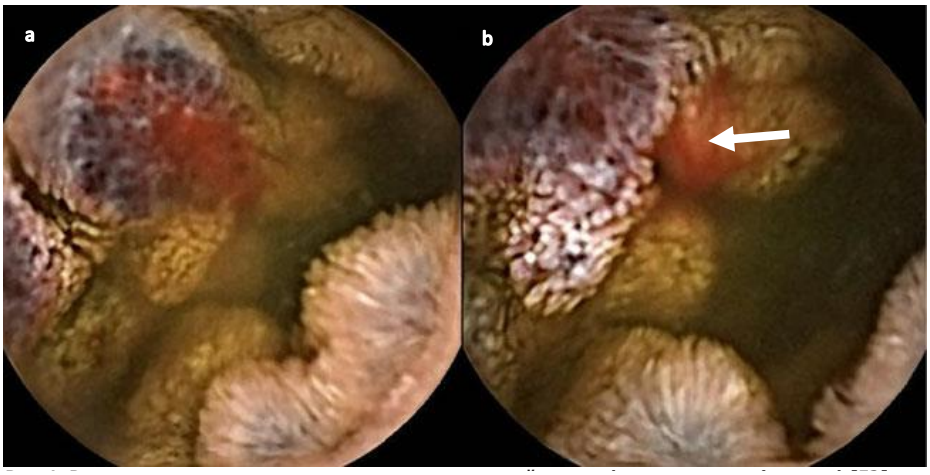

Рис. 1. Видеокапсульная эндоскопия. a-гемангиома тонкой кишки, b-кровотечение (стрелка) [52].

ственные опухоли. Они могут быть как одиночными, так и множественными и выявляются у пациентов любого возраста.

Классификация гемангиом по макроскопическим признакам

1. Кавернозные гемангиомы

Характеризуются крупными расширенными сосудистыми каналами с эндотелиальной выстилкой. Со временем кальцификация в этих каналах может привести к появлению кальцинированных флеболитов, видимых на рентгеновских снимках. Различают два типа кавернозных гемангиом – диффузные и ограниченные. Диффузные инфильтрирующие кавернозные гемангиомы обычно представляют собой единичные опухоли тонкой или прямой кишки, распространяющиеся подслизисто. Они могут проявляться непроходимостью или кровотечением в любое время, начиная с рождения. Ограниченные кавернозные гемангиомы более компактно растут в подслизистой оболочке и часто образуют полиповидные выступы в просвете кишки. Поэтому они часто проявляются кровотечением, непроходимостью или инвагинацией, как правило, начиная с подросткового возраста.

2. Капиллярные гемангиомы

Это плотные скопления капилляров, обычно с гиперпластическим эндотелием. Они также являются подслизистыми и склонны к образованию внутрипросветных выступов и обычно проявляются кровотечением, непроходимостью или инвагинацией в молодом возрасте. Большинство из них являются одиночными, но могут возникать множественные капиллярные гемангиомы.

3. Смешанные типы гемангиомы

- капиллярно-кавернозные.

В больших исследованиях гемангиомы чаще встречаются у мужчин и присутствуют в любом возрасте, с кровотечением в 40%, болями в животе у 30% и инвагинацией в 10%. Путь исследования будет определяться имеющимся симптомом. При наличии нескольких локализованных флеболитов, особенно у молодых пациентов, показано проведение рентгенографии.

Контрастные исследования с барием обычно мало информативны, особенно для диагностики тонкой кишки.

Часто используемыми диагностическими методами являются ангиография, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия. Все чаще применяются энтероскопия и видеокапсульная эндоскопия. Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) с динамической визуализацией также могут использоваться для диагностики [36,37]. Некоторым пациентам показано проведение ангиографического исследования.

Наибольший риск осложнений наблюдается при диффузной инфильтрирующей кавернозной гемангиоме, которая может растягиваться на многие сантиметры кишечника и иногда может поражать соседние внутренние органы, такие как мочевой пузырь, или распространяться в брыжейку или забрюшинное пространство. Также может вовлекаться лимфатическая система с лимфангиомами, что иногда сопровождается развитием энтеропатии с потерей белка. При рецидивирующих кровотечениях при этих состояниях применяется хирургическое лечение. Обычно проводится резекция кишки, а при поражениях прямой кишки рекомендуется мукозэктомия [38]. В неоперабельных случаях лечение может быть затруднено, хотя в нескольких сообщениях антиангиогенный агент интерферон-альфа привел к инволюции этих образований, что подтверждено серийным сканированием МРТ [37].

Сосудистые злокачественные опухоли

Гемангиомы редко подвержены злокачественным изменениям [39], но вторичные отложения из сосудистых опухолей, таких как ангиосаркомы, могут вызвать диагностическую путаницу.

Синдром Пейтца-Егерса

Это аутосомно-доминантное состояние было впервые описано Peutz в 1921 году, а затем Jeghers в 1949 году. Обычно присутствуют мутации в серин / треонинкиназном белке (вероятно, участвующем во внутриклеточной передаче сигналов) на хромосоме 19 [40]. Клинически синдром проявляется меланиновой пигментацией кожи и слизистых в сочетании с патологическим полипозом кишечника и формированием гемангиом.

Пятна меланина присутствуют на слизистой оболочке щек и губ, реже на пальцах рук и ног и на коже перианальной области. Они наиболее отчетливо проявляются в детстве, а затем исчезают в течение всей взрослой жизни. Гамартомные полипы тонкой и толстой кишки присутствуют у 90% больных. Они служат источниками спонтанных кровотечений[41].

Синдром Бина (Blue rubber bleb naevus)

Это наследственное поражение было впервые описано Уильямом Бином в 1958 году. Оно передается по доминантному принципу и проявляется множественными венозными мальформациями кожи и внутренних органов. Кавернозные гемангиомы наблюдаются на коже туловища и проксимальных отделов конечностей, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, легких, головном мозге и селезенке. Они выглядят как чётко очерченные голубоватые шарики с морщинистой поверхностью, которые составляют примерно 1-2 см в диаметре,

которые бледнеют при надавливании, а затем снова наполняются. Гистологически гемангиомы состоят из скоплений расширенных капиллярных образований, выстланных кубическим эпителием [42]. С момента рождения количество поражений увеличивается, при этом поражения желудочно-кишечного тракта развиваются в период между детским и средним возрастом, чаще в тонком кишечнике, чем в желудке или толстой кишке. Хроническая железодефицитная анемия из-за скрытого кровотечения из этих поражений является обычным явлением. Поражения желудочно-кишечного тракта можно обнаружить с помощью эндоскопии, ангиографии или сканирования эритроцитов, меченных технецием.

Успешными методами лечения опасных для жизни кровотечений у таких больных считаются эндоскопическое лигирование или склеротерапия. Другие методы лечения включают системный интерферон 2-альфа [43] или кортикостероиды. При неэффективности консервативных методов применяется хирургическое лечение.

Синдром Клиппеля-Треноне-Вебера

Это редкое ненаследственное венозное гемангиоматозное состояние было впервые описано M. Klippel и P. Trenaunay в 1900 году. Сочетание варикозного расширения вен, аномалий мягких тканей, костной гипертрофии и гемангиом «цвета портвейна» проявляется у больных детей и молодых людей [44]. Поражения сосудов возникают в результате атрезии, гипоплазии или обструкции глубоких вен, которые могут проявляться синяками на пораженных частях тела. Клиническая картина включает развитие варикозного расширения вен, венозных изъязвлений голени, перемежающейся хромоты, тромбофлебита, лимфатического отека, кожных лимфангиом, вывихов суставов и нарушений походки. Желудочно-кишечное кровотечение в детстве может быть вызвано аномальными сосудами и смешанными кавернозными гемангиомами слизистой оболочки. Кроме того, гипоплазия воротной вены может привести к развитию портальной гипертензии, включая развитие варикозное расширение вен прямой и сигмовидной киши.

Рентгенологически гемангиомы кишечника отображаются как флеболиты в толстой кишке, количество и плотность которых с возрастом увеличивается. При колоноскопии такие поражения выглядят как множественные полиповидные образования, обнаруживаемые в основном в нисходящей ободочной и прямой кишке, которые повреждаются при надавливании и не подлежат биопсии. При ангиографии может быть продемонстрирован медленный венозный дренаж очагов поражения с сохранением контраста в сосудистых пространствах подслизистой оболочки толстой кишки. Гемангиомы кишечника приводят к развитию профузных кровотечений и коагулопатии, которая может реагировать на внутривенное введение транексамовой кислоты [45]. В тяжелых случаях может потребоваться хирургическое вмешательство, степень которого можно минимизировать с помощью дополнительной эндоскопической лазерной терапии [46].

Заболевания соединительной ткани, вызывающие поражение сосудов

Pseudo-xanthoma elasticum

Это обычно аутосомно-рецессивное заболевание отображается в области p13.1 16 хромосомы [47]. Распространенность этого заболевания составляет от 1:160 000 до 1:70 000 населения [48]. Патогенетической основой болезни считается нарушение метаболизма эластина, точный механизм которого неясен. В патологический процесс вовлекается кожа, слизистые оболочки, глаза, желудочно-кишечный тракт, кровеносные сосуды, сердце и почки. Нарушение выработки эластина приводит к дряблой коже, патологии сетчатки и дегенерации сосудов среднего размера по всему телу. Аномальные сосуды кальцифицируются и перестают нормально сокращаться при эрозировании, что приводит к массивному кровотечению, особенно в желудочно-кишечном тракте.

Обычно на втором или третьем десятилетии жизни у пациентов возникает кишечное кровотечение.

Эндоскопически слизистая оболочка желудка выглядит узловатой, с бляшками типа «желтого булыжника», часто окруженными рыхлой эрозированной слизистой оболочкой. Слизистая оболочка толстой кишки также может быть покрыта желтоватыми бляшками. Рентгенологическое исследование может выявить извилистые брыжеечные сосуды [49]. Для остановки кровотечения в некоторых случаях может быть полезной селективная ангиографическая эмболизация, хотя часто требуется хирургическое лечение.

Синдром Элерса-Данлоса

Синдром Элерса-Данлоса — это собирательный термин для нескольких видов наследственного нарушения синтеза коллагена. Описаны множественные типы наследования, включая аутосомно-доминантный (Тип IV), рецессивный или X-сцепленный доминантный. Выделяют не менее 10 подтипов [50].

Пациенты обращаются с жалобами на чрезмерно растяжимые суставы, синяки, хрупкость кожи и плохую способность к заживлению ран, а также симптомы, вызванные недостаточностью клапанов сердца. при этом состоянии достаточно часто встречаются желудочно-кишечные осложнения. Они включают кровотечение из спонтанного разрыва поверхностных сосудов или полых органов. Может также наблюдаться перфорация толстой кишки [51]. У этих больных кровотечения часто осложняют течение язвенной болезни, эзофагита, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и дивертикулов толстой кишки.

Эндоскопические методы лечения желудочно-кишечного кровотечения при синдроме Элерса-Данлоса считаются предпочтительными, поскольку проведение ангиографии или хирургического вмешательства может быть связано с риском вызвать разрыв артерии [53] или кишечника [54].

Литература

1. *https://rulaws.ru/acts/Klinicheskie-rekomendatsii-solt-budiigcf/*

2. *B.Sun, E. Rajan, S. Cheng et al., Diagnostic yield and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy in a large cohort of patients with obscure gastrointestinal bleeding, The American Journal of Gastroenterology, vol. 101, no. 9, pp. 2011-2015, 2006.*

3. *N. Ohmiya, T. Yano, H. Yamamoto et al., Diagnosis and treatment of obscure GI bleeding at double balloon endoscopy, Gastrointestinal Endoscopy, vol. 66, no. 3, pp. S72–S77, 2007.*

4. *S.F. Pasha, J. A. Leighton, A. Das et al., Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis, Clinical Gastroenterology and Hepatology, vol. 6, no. 6, pp. 671-676, 2008*

5. *Fishman SJ, Burrows PE, Leichtner AM & Mulliken JB. Gastrointestinal manifestations of vascularanomalies in childhood: varied etiologies require multiple therapeutic modalities. Journal of Pediatric Surgery 1998; 33: 1163-1167.*

6. *https://mkb-10.com/*

7. *F.H. Gordon et al. Vascular malformations of the GI tract. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. Vol. 15, No. 1, pp. 41-58, 2001*

8. *Sharma R & Gorbien MJ. Angiodysplasia and lower gastrointestinal tract bleeding in elderly patients. Archives of Internal Medicine 1995; 155: 807-812.*

9. *Foutch PG. Colonic angiodysplasia. Gastroenterologist 1997; 5: 148-156.*

10. *Askin MP & Lewis BS. Push enteroscopic cauterization: long-term follow-up of 83 patients with bleeding small intestinal angiodysplasia. Gastrointestinal Endoscopy 1996; 43: 580-583.*

11. *Schmit A, Gay F, Adler M, Cremer M & Van Gossum A. Diagnostic e cacy of push-enteroscopy and long-term follow-up of patients with small bowel angiodysplasias. Digestive Diseases and Sciences 1996; 41: 2348-2352.*

12. *Mathus-Vliegen EM. Laser treatment of intestinal vascular abnormalities. International Journal of Colorectal Disease 1989; 4: 20-25.*

13. *Bemvenuti GA & Julich MM. Ethanolamine injection for sclerotherapy of angiodysplasia of the colon. Endoscopy 1998; 30: 564-569.*

14. *Gupta N, Longo WE & Vernava AM. Angiodysplasia of the lower gastrointestinal tract: an entity readily diagnosed by colonoscopy and primarily managed nonoperatively. Diseases of the Colon and Rectum 1995; 38: 979-982.*

15. *Van Cutsem E, Rutgeerts P & Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. Lancet 1990; 335: 953-955.*

16. *Lewis BS & Kornbluth A. Hormonal therapy for bleeding from angiodysplasia: chronic renal failure. American Journal of Gastroenterology 1990; 85: 1649-1651.*

17. *Bilbao JI, Barettino MD, Longo JM et al. Permanent therapeutic embolization of caecal angiodysplasia. American Journal of Gastroenterology 1996; 91: 1287-1288.*

18. *Breton JO, Breton M, Colombier JP & Serres JJ. A case of iatrogenic ischemic colitis. Journal de Radiologie, d'Electrologie, et de Medecine Nucleaire 1978; 59: 435.*

19. *Payen JL, Cales P, Voigt JJ et al. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. Gastroenterology 1995; 108: 138-144.*

20. *Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M et al. Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients; an open pilot study. American Journal of Gastroenterology 1999; 94: 2909-2911.*

21. *Nardone G, Rocca A, Balzano T & Budillon G. The e cacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 1999; 13: 1429-1436.*

22. *Adkisson KW, Rogers SJ & Cello JP. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) for gastric antral vascular ectasias (GAVE). Gastrointestinal Endoscopy 1999; 49: AB162.*

23. *Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension. Gut 1999; 44: 739-742.*

24. *Veldhuyzen Z, Bartelsman JFWM, Schipper MEI et al. Recurrent massive hematemesis from Dieulafoy vascular malformations – a review of 101 cases. Gut 1986; 27: 213-222.*

25. *Dy NM, Gostout CJ & Balm RK. Bleeding from the endoscopically-identified Dieulafoy lesion of the proximal small intestine and colon. American Journal of Gastroenterology 1995; 90: 108-111.*

26. *Katz PO & Salas L. Less frequent causes of upper gastrointestinal bleeding (Review). Gastrointestinal Clinics of North America 1993; 22: 875-889.*

27. *Gerson LB, Yap E, Slosberg E & Soetikno RM. Endoscopic band ligation for actively bleeding Dieulafoy's lesions. Gastrointestinal Endoscopy 1999; 50: 454-455.*

28. *Baettig B, Haecki W, Lammer F & Jost R. Dieulafoy's disease; endoscopic treatment and follow up. Gut 1993; 34: 1418-1421.*

29. *Abdulian J, Santoro MJ, Chen YK et al. Dieulafoy-like lesion of the rectum presenting with exsanguinating hemorrhage: successful endoscopic sclerotherapy. American Journal of Gastroenterology 1993; 88: 1939-1941.*

30. *Norton ID, Peterson BT, Sorbi D et al. Management and long-term prognosis of Dieulafoy lesions. Gastrointestinal Endoscopy 1999; 50: 762-763.*

31. *Mejia EM, Alvarez OA, Anderson EC et al. Jejunal phlebectasia presenting with massive gastrointestinal hemorrhage. Journal of Clinical Gastroenterology 1996; 22: 215-217.*

32. *Kumar P, Salcedo J & al-Kawas FH. Enteroscopic diagnosis of bleeding jejunal phlebectasia: a case report and review of literature. Gastrointestinal Endoscopy 1997; 46: 185-187.*

33. *Sharma VK & Howden CW. Gastrointestinal and hepatic manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Digestive Diseases 1998; 16: 169-174.*

34. *Duchini A & Sessoms SL. Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome. American Journal of Gastroenterology 1998; 93: 1453-1456.*

35. *Schoonbroodt D, Horsmans Y, Hoang P et al. Vascular gastric anomalies, CREST syndrome and primary biliary cirrhosis: e cacy of ethinyl-norethisterone combination (In French). Gastroenterologie Clinique et Biologique 1994; 18: 649-651.*

36. *Bank ER, Hernandez RJ & Byrne WJ. Gastrointestinal hemangiomatosis in children: demonstration with CT. Radiology 1987; 165: 657-658.*

37. *Stover B, Laubenberger J, Niemeyer C et al. Hemangiomatosis in children: value of MRI during therapy. Pediatric Radiology 1995; 25: 123-126.*

38. *Telander RL, Ahlquist D & Blaufuss MC. Rectal mucosectomy: a definitive approach to extensive hemangiomas of the rectum. Journal of Pediatric Surgery 1993; 28: 379-381.*

39. *Murray-Lyon IM, Doyle D, Philpott RM & Porter NH. Hemangiomatosis of the small and large bowel with histological malignant change. Journal of Pathology 1971; 105: 295-297.*

40. *Wang ZJ, Churchman M, Avizienyte E et al. Germline mutations of the LKB1 (STK11) gene in Peutz- Jeghers patients. Journal of Medical Genetics 1999; 36: 365-368.*

41. *Giardello F, Welsh S, Hamilton S et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. New England Journal of Medicine 1987; 316: 1511-1514.*

42. *Baker AL, Kahn PC, Binder SC & Patterson JF. Gastrointestinal bleeding due to blue rubber bleb naevus syndrome. A case diagnosed by angiography. Gastroenterology 1971; 61: 530-533.*

43. *Kunishige M, Azuma H, Masuda K et al. Interferon alpha 2a therapy for disseminated intravascular coagulation in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. A case report. Angiology 1997; 48: 273-277.*

44. *Klippel M & Trenaunay P. Du noevus variguex osteo-hypertrophiques. Archives of General Medicine (Paris) 1900; 185: 641-672.*

45. *Katsaros D & Grundfest-Broniatowski S. Successful management of visceral Klippel-Trenaunay-Weber syndrome with the antifibrinolytic agent tranexamic acid (cyclocapron): a case report. American Surgeon 1998; 64: 302-304.*

46. *Myers BM. Treatment of colonic bleeding in Klippel-Trenaunay syndrome with combined partial colectomy and endoscopic laser. Digestive Diseases and Sciences 1993; 38: 1351-1353.*

47. *Le Saux O, Urban Z, Goring HH et al. Psedoxanthoma elasticum maps to an 820-kb region of the p13.1 region of chromosome 16. Genomics 1999; 62: 1-10.*

48. *Cunningham JR, Lippman SM, Renie WA et al. Pseudoxanthoma elasticum: treatment of gastrointestinal hemorrhage by arterial embolisation and observations on autosomal dominant inheritance. Johns Hopkins Medical Journal 1980; 147: 168-173.*

49. *Fruhwirth H, Rabl H, Hanser H et al. Endoscopic findings in pseudoxanthoma elasticum. Endoscopy 1994; 26: 507-508.*

50. *Hamel BC, Pals G, Engels CH et al. Ehlers Danlos syndrome and type III collagen abnormalities: a variable clinical spectrum. Clinical Genetics 1998; 53: 440-446.*

51. *Stillman AC, Painter R & Hollister DW. Ehlers Danlos syndrome type IV: diagnosis and therapy of associated bowel perforation. American Journal of Gastroenterology 1991; 86: 360-362.*

52. Manuel Pera, Lucia Márquez, Josep M. Dedeu, Juan Sánchez, Mar Garcia, José M. Ramón, Marc Puigvehí (2012). Solitary Cavernous Hemangioma of the Small Intestine as the Cause of Long-Standing Iron Deficiency Anemia., 16(12), 2288-2290. doi:10.1007/s11605-012-1991-6

53. Slingenberg EJ. Complications during intravascular diagnostic manipulations in the Ehlers Danlos syndrome. Netherlands Journal of Surgery 1980; 32: 56-58.

54. Berney T, La Scala G, Vettorel D et al. Surgical pitfalls in a patient with type IV Ehlers Danlos syndrome and spontaneous colonic rupture. Diseases of the Colon and Rectum 1994; 37: 1038-1042.

В помощь практическому врачу

Особенности течения миокардита на фоне коронавирусной инфекции (COVID-19)

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

Features of the course of myocarditis in the background of coronavirus disease (COVID 19).

Y.A. Lutai., O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova., E.U. Turna., V.V. Kilessa

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

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), SARS CoV 2, миокардит.

Резюме

Особенности течения миокардита на фоне коронавирусной инфекции (COVID-19).

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

Коронавирусная инфекция (COVID-19), по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), была названа глобальной пандемией, от которой в настоящее время страдают около 279 миллионов человек, что привело к повышению показателей смертности во всем мире.

У больных COVID-19, помимо респираторных симптомов, часто встречаются проявления со стороны сердечно-сосудистой системы. Недавние метаанализы показали, что повреждение миокарда, в том числе вирусный миокардит, широко распространено среди инфицированных пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением заболевания. Основные патогенетические механизмы включают воспаление, сужение сосудов и тромбообразование. Клинически вирусные миокардиты, вызванные коронавирусной инфекцией (SARS CoV 2), обычно проявляются в виде лихорадки, усталости, одышки, боли за грудиной, вплоть до угрожающих жизни аритмий с гемодинамическими нарушениями.

Диагностика вирусного миокардита является многофакторной и включает выявление повышенных кардиальных биомаркеров и эхокардиографические доказательства кардиомиопатии при отсутствии пораженных коронарных артерий. Эндомиокардиальная биопсия с гистопатологическим исследованием дает окончательное подтверждение.

Основными подходами к лечению миокардитов являются коррекция сердечной недостаточности

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*

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*

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*

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*

и противовирусная терапия. При фульминантном миокардите в терапии рекомендуется использование внутривенных иммуноглобулинов, для снижения гиперактивного иммунного ответа. Также у пациентов с миокардитом и острым респираторным дистресс-синдромом доказали свою эффективность глюкокортикостероиды и ингибиторы интерлейкина-6. У больных, не отвечающих на медикаментозную терапию, рекомендуется использовать методы механической поддержки кровообращения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), SARS CoV 2, миокардит.

Abstract

Features of the course of myocarditis in the background of coronavirus disease (COVID 19).

Y.A. Lutai., O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova., E.U. Turna., V.V. Kilessa

Coronavirus disease (COVID-19) has been labeled a global pandemic by the World Health Organization (WHO) and currently affects about 279 million people, leading to higher death rates worldwide..In patients with COVID-19, in addition to respiratory symptoms, manifestations of the cardiovascular system are common. Recent meta-analysis has shown that myocardial injury, including viral myocarditis, is widespread among infected patients with moderate to severe disease. Major pathogenic mechanisms include inflammation, vasoconstriction, and blood clots. Clinically, viral myocarditis caused by coronavirus infection (SAR.S. CoV 2) usually manifests itself in the form of fever, fatigue, shortness of breath, chest pain, up to life-threatening arrhythmias with hemodynamic disturbances.

Diagnosis of viral myocarditis is multifactorial and includes the identification of elevated cardiac biomarkers and echocardiographic evidence of cardiomyopathy in the absence of diseased coronary arteries. Endomyocardial biopsy with histopathological examination provides definitive confirmation.

The main approaches to the treatment of myocarditis are the correction of heart failure and antiviral therapy. With fulminant myocarditis, the use of intravenous immunoglobulins is recommended in therapy to reduce the overactive immune response. Also, in patients with myocarditis and acute respiratory distress syndrome, glucocorticosteroids and interleukin-6 inhibitors have proven their effectiveness. In patients who do not respond to drug therapy, it is recommended to use methods of mechanical circulatory support.

Keywords: COVID-19, SARS CoV 2, myocarditis

Коронавирусная инфекция (COVID-19), по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), была названа глобальной пандемией, от которой в настоящее время страдают около 279 миллионов человек, что привело к повышению показателей смертности во всем мире [1, 25].

Кроме обычных проявлений респираторных поражений, которые варьируют от легких симптомов до тяжелой дыхательной недостаточности, у больных COVID-19 также часто встречаются симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, которые включают острый коронарный синдром, нарушения ритма и проводимости, сердечную недостаточность, воспалительные заболевания миокарда, внезапную сердечную смерть [2].

Недавние метаанализы показали, что повреждение миокарда, в том числе вирусный миокардит, широко распространено среди инфицированных пациентов, особенно среди тех, которым требуется помощь на уровне отделения интенсивной терапии [2, 3].

Эпидемиология и патогенез миокардита, связанного с COVID-19

Частота, основные механизмы и факторы риска миокардита, ассоциированного с SARS CoV 2, до конца не изучены. Хотя заболеваемость миокардитом оценивается в 22 случая на 100 000 населения [4], истинную частоту встречаемости миокардита на фоне COVID-19 установить трудно, что связано с ограниченным количеством ретроспективных исследований.

По данным литературы, о повреждении миокарда сообщалось примерно у 10-20% пациентов с диагнозом COVID-19 [5].

Существуют две основные теории возникновения миокардита, которые предполагают прямую роль рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2) и гипериммунный ответ. SARS CoV 2 связывается с АПФ 2 через свой спайковый белок и проникает в различные клетки, включая эпителиальные клетки и макрофаги. Рецепторы, связывающие SARS CoV 2, также экспрессируются в миокарде, и опыты на мышах показывают, что вирус может регулировать активность АПФ2 и косвенно вызывать воспаление миокарда [6].

Более важным механизмом развития миокарди-

та, особенно в тяжелых случаях инфекции COVID-19, является иммунное повреждение миокарда, опосредованное системным высвобождением многочисленных цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-7 (ИЛ-7), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), хемокина CXCL10, лиганд 2 хемокина (CCL2) и фактора некроза опухоли -α (ФНО-альфа), что соответствует характеристикам феномена «цитокиновый шторм». Следовательно, возникает генерализованная дисфункция эндотелия, то есть увеличение проницаемости сосудов, что приводит к развитию полиорганной недостаточности [7]. Высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке крови – общая черта «цитокинового шторма». Именно ИЛ-6, по-видимому, играет ключевую роль в развитии цитокинового шторма, ведущего к провоспалительному ответу, что приводит к активации Т-лимфоцитов, дальнейшему высвобождению цитокинов или положительной обратной связи, активации иммунной системы и повреждению миокарда. Цитокины оказывают свое вредное действие прямым и непрямым действием на клетки миокарда [8, 23].

И именно иммуноопосредованному механизму соответствует первый опубликованный случай лимфоцитарного миокардита, соответствующий Далласским критериям и подтвержденный биопсией [9].

Клинические проявления миокардита на фоне COVID-19

Клинические проявления миокардита, связанного с COVID-19, не имеют специфических признаков. Классически миокардит имеет вирусный продромальный период (лихорадка, миалгия и респираторные/желудочно-кишечные симптомы), но в то же время, он может быть чрезвычайно разнообразным. Некоторые пациенты жалуются только на легкий дискомфорт в грудной клетке и учащенное сердцебиение, а у других регистрируется усталость, одышка, дискомфорт, боль за грудиной, что затрудняет диагностику [10].

По данным когортного исследования с участием 416 госпитализированных пациентов клиник в Ухане (Китай) с подтвержденной инфекцией COVID-19, жалобы на боли в груди предъявляли 3,4% больных. При этом, болевой синдром чаще регистрировался у пациентов с повышенным уровнем тропонина, чем у пациентов без повышения уровня тропонина (13,4% против 0,9%, соответственно; $p<0,001$) [11].

После продромального периода в большинстве случаев миокардит, ассоциированный с COVID-19, имеет легкую и среднюю степень тяжести течения заболевания без выраженных клинических проявлений и тяжелых осложнений. Однако в некоторых случаях может развиться фульминантный миокардит, который проявляется в виде дисфункции левого желудочка и признаков острой сердечной недостаточности в течение 2-3 недель после вирусной инфекции. К ранним признакам фульминантного миокардита относятся низкое пульсовое артериальное давление, синусовая тахикардия, фебрильная температура, которые напоминают ранние признаки сепсиса [12, 22, 25].

В последнее время особое внимание уделяют длительному течению коронавирусной инфекции, которое охватывает как длительный симптомный COVID-19: признаки и симптомы сохраняются от 4 до 12 недель, так и постковидний синдром, симптомы которого продолжаются более 12 недель без подтверждения наличия другой причины. Обычно это состояние характеризуется наличием нескольких перекрестных групп симптомов, одной из которых является кардиальная группа, к которой относятся боль в области сердца, сердцебиение, нехватка воздуха или одышка, и требующая в данном случае исключения диагноза миокардита, возникающего после острого течения инфекции COVID-19.

Диагностические критерии миокардита на фоне COVID-19

По данным Европейского общества кардиологов (ESC), миокардит следует подозревать у пациентов с COVID-19 с острой болью в груди, изменениями сегмента ST, сердечной аритмией и гемодинамической нестабильностью. Кроме того, подозрение на миокардит может возникать у пациентов при наличии дилатации левого желудочка (ЛЖ), нарушений движения стенки и / или стенок ЛЖ при проведении трансторокальной эхокардиографии и значительного увеличения уровня сердечного тропонина и BNP / N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP), без выраженного поражения коронарных артерий (ИБС). Для дальнейшей диагностической оценки рекомендовано проведение МРТ сердца [13].

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (AHA) и ESC, ключевой диагностической процедурой является эндомиокардиальная биопсия [14, 15]. Биопсия служит возможностью поставить точный диагноз и обеспечивает возможность разработки конкретных биомаркеров, дальнейшего патогистологического анализа, который может быть полезен для разработки диагностического теста на миокардит SARS CoV 2. В случае смерти пациента также предлагается вскрытие, которое позволит наблюдать макроскопическую и микроскопическую патологию сердца [10].

При проведении электрокардиографии у пациентов с миокардитом можно обнаружить различные неспецифические изменения ритма и проводимости, а также подъем/ депрессию сегмента ST, инверсию зубцов T. Данные эхокардиографии позволяют идентифицировать глобальное или локальное нарушение сократимости, сохраненную или сниженную фракцию выброса миокарда левого желудочка.

По данным лабораторных исследований, острое

повреждение миокарда сопровождается повышением уровня тропонинов T, I. Но дифференцировать острый коронарный синдром и миокардит в некоторых случаях достаточно сложно. Согласно рекомендациям, после обнаружения повышенного уровня тропонинов в крови при подозрении на острый миокардит необходимо проведение дополнительных кардиологических исследований. Но ограниченная доступность тестирования второго уровня (включая МРТ для установления острого миокардита в условиях инфекции COVID-19) означает, что часто невозможно поставить окончательный диагноз. Новые данные показывают, что увеличенные уровни тропонина после 4-го дня госпитализации, а также NT pro BNP связаны с повышенным риском летального исхода, а развитие кардиогенного шока приводит к летальному исходу в 33% случаев [16].

Также у пациентов с COVID-19 с предшествующей эндотелиальной дисфункцией на фоне возрастных изменений, курения, сахарного диабета, ожирения и установленного сердечно-сосудистого заболевания в дополнение к миокардиту, может развиться тяжелое эндотелиальное поражение коронарных сосудов, связанное с наличием внутриклеточного вируса и нарушением клеточных мембран, которое представлено, как MINOCA (инфаркт миокарда с необструктивными коронарными артериями) [17]. Поэтому в отношении пациентов с инфекцией COVID-19 и повреждением миокарда рекомендуется использовать подход, основанный на периодическом мониторировании уровня тропонинов, для определения характера повреждения миокарда.

Варианты течения миокардита на фоне COVID-19

Анализируя описанные в различных источниках клинические случаи миокардитов, возникших на фоне COVID-19, можно заметить, что они значительно отличаются по течению. Первый случай развития миокардита в составе инфекции COVID-19 был описан у 63-летнего мужчины без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, но длительным курением в анамнезе. Пациент предъявлял жалобы на высокую температуру и боль в грудной клетке, одышку. Согласно лабораторным данным, было выявлено повышение уровни тропонина I (11,37 г/л), NT pro BNP (22600 пг/мл), на электрокардиограмме регистрировалась синусовая тахикардия, эхокардиографически – глобальное снижение сократимости левого желудочка (ФВ ЛЖ – 32%). После проведенного лечения: искусственная вентиляции легких, противовирусная (лопинавир/ритонавир) и антибиотикотерапия (пиперациллин-тазобактам), терапии интерфероном, метилпреднизоном, иммуноглобулинами и непрерывной заместительной почечной терапией с последующей экстракорпоральной мембранозной оксигенацией (ЭКМО)- отмечалось восстановление систолической функции левого желудочка [18].

Другой случай молниеносного миокардита был описан у 47-летней женщины, которая предъявляла жалобы на одышку, боль в груди, сухой кашель, гипотонию, тахикардию. Уровни тропонина I в сыворотке были повышены, но по данным эхокардиографии была выявлена сохраненная функция левого желудочка, но с выпотом в перикард [16].

Следующий случай миокардита был выявлен у 53-летней пациентки, у которой было подтверждено инфицирование вирусом SARS CoV 2, а при поступлении были выявлены гипотензия, отсутствие лихорадки (согласно анамнестическим данным, у нее ранее была лихорадка и сухой кашель в течение недели). На электрокардиограмме присутствовала диффузная элевация ST, с повышенными значениями тропонина T и NT pro BNP, со слегка повышенными значениями СРБ. После госпитализации была проведена экстренная коронарография и исключена обструктивная коронарная болезнь с последующей МРТ сердца, которая выявила диффузную бивентрикулярную гипокинезию с интерстициальным отеком. Была проведена поддерживающая терапия, включая инотропную поддержку в дополнение к противовирусной и кортикостероидной терапии [10].

В отличие от предыдущих случаев, когда миокардит развивался как часть системного воспаления и имелись доказательства поражения легких, во Франции был описан случай изолированного миокардита без поражения дыхательной системы. Миокардит был подтвержден по данным МРТ сердца у 35-летнего мужчины с доказанным с помощью ПЦР-теста инфицированием вирусом SARS CoV 2, без лихорадки и респираторных симптомов [19]. Поскольку у пациента не было признаков системной воспалительной реакции, в приведенном выше примере описан случай прямого токсического действия вируса на миокард.

COVID-19 и миокардит – подходы к лечению

По данным руководства по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 [20] основными подходами к лечению миокардитов являются: коррекция сердечной недостаточности и противовирусная терапия. По мере получения новых данных возможно обсуждение применения для лечения противовоспалительных препаратов, таких как колхицин и ибупрофен. У пациентов с низким сердечным выбросом, не отвечающим на медикаментозную терапию, показана механическая поддержка кровообращения. В качестве временной кардиореспираторной поддержки по показаниям, возможно, рассмотреть применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

По данным литературы, противовирусная терапия может иметь значение в лечении SARS CoV-2. Использование лопинавира / ритонавира при тяже-

лой форме COVID-19 было проспективно протестировано на 199 пациентах, но, к сожалению, не привело к значительному снижению вирусной нагрузки или улучшению симптомов. Ремдесивир также был предложен в качестве противовирусной терапии после того, как первоначально был разработан для лечения лихорадки Эбола и вируса Марбург [21].

Системные исследования на сегодняшний день показали, что внутривенное применение иммуноглобулинов оказалось успешным при лечении фульминантного миокардита, снижая воспалительную реакцию и продукцию провоспалительных цитокинов, а также выявили, что нет существенной разницы в смертности пациентов с вирусным миокардитом, получавших терапию кортикостероидами, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [22]. При этом роль иммуноглобулинов заключается не в том, чтобы воздействовать на вирус, а в том, чтобы снизить гиперактивный иммунный ответ, уменьшая при этом действие множественных цитокиновых путей. Согласно имеющимся данным, ключом к антииммуномодулирующему лечению является раннее вмешательство, которое начинается в фазе ускорения, которая обычно связана с лимфопенией и повышенными воспалительными маркерами [23].

Описан случай успешного лечения миокардита и острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) у пациентов с инфекцией COVID-19 метилпреднизоном и анти-ИЛ-6 (тоцилизумабом) [24].

В наиболее тяжелых случаях, связанных с сочетанной респираторной и сосудистой нестабильностью, рекомендуется использовать ЭКМО [25].

Кроме того, в настоящее время проводится оценка нескольких методов лечения в рандомизированных контрольных испытаниях для окончательного определения эффективности, при этом продолжается более 300 зарегистрированных испытаний, связанных с COVID-19 [26].

Таким образом, возникшая пандемия обратила внимание на возможность развития воспалительного заболевания миокарда на фоне коронавирусной инфекции, что может привести к ухудшению прогноза. Это указывает на необходимость дальнейших исследований и усовершенствования иммуномодулирующей терапии, которая воздействовала бы на иммунные механизмы, которые играют ключевую роль в развитии данного заболевания, а также в предотвращении развития хронических последствий, таких как дилатационная кардиомиопатия.

Литература

1. *URL: https://coronavirus.jhu.edu/map.html*
2. *Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., и др. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76. – №3. – С. 287-297.*
3. *Filip Oleszak 1, Andrii Maryniak 1, Evan Botti 1, Christian Abrahim 2, Moro O Salifu 1, Mary Youssef 1, Victoria L Henglein 1, Samy I McFarlane 1 Myocarditis Associated With COVID-19 Am J Med Case Rep 2020;8(12):498-502*
4. *Vos T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // The Lancet. 2015. Vol. 386, № 9995. P. 743-800*
5. *Shaobo Shi 1 2 3, Mu Qin 4, Bo Shen Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China JAMA Cardiol 2020 Jul 1;5(7):802-810.*
6. *Biykem Bozkurt, Richard Kovacs, Bob Harrington, Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 J Card Fail 2020 May;26(5):370*
7. *Peretto G, Sala S, Caforio ALP. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. Eur Heart J 2020; 41(22): 2124-5.*
8. *Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol 2020; 17(5): 259-60.*
9. *Коган Е.А., Березовский Ю.С., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Семенова Л.А., Благова О.В., Жарков Н.В. Лимфоцитарный миокардит у пациентов с COVID-19 (4 аутопсийных наблюдения). Архив патологии. 2020;82(5):57-62.*
10. *Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol.– 2020.– Vol. 5 (7).– P. 819-822. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.*
11. *Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // JAMA Cardiol.– 2020.– Vol. 5 (7).– P. 802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950*
12. *Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin // Eur. Heart J.– 2021.– Vol. 42 (2).– P. 206.*
13. *The European Society for Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance. (Last update: 10 June 2020) (Accessed 31 March).*
14. *Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2013; 34 (33): 2636-2648, 2648a-2648d.*
15. *Kindermann I. et al. Update on Myocarditis // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 59, № 9. P. 779-792*
16. *Chen S, Zhou Yi, Wang D.V. SARS CoV 2: a potentially new etiology of fulminant myocarditis. Herz 2020; 45 (3): 230-2.*
17. *Peretto G, Sala S, Caforio ALP. Acute myocardial injury, MINOCA or myocarditis? Improving the characterization of coronavirus-associated myocardial injury. Eur Heart J 2020; 41 (22): 2124-5.*
18. *Zeng JH, Liu XY, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li YX, etc. The first case of COVID-19 complicated by fulminant myocarditis: case description and conclusions. Infection 2020. Oct; 48 (5): 773-77*
19. *Paul J.F., Charles P., Richaud S., Kossen S., Dyakov S. Myocarditis with COVID-19 infection in a young patient. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020; 21 (7): 776.*
20. *Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801.*
21. *Cao B., Wang Yi, Wen D. et al. Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. N Engl J Med 2020; 382 (19): 1787-99.*
22. *Kov CS, Hasan SS. Comparison of glucocorticoids and immunoglobulins in the treatment of fulminant myocarditis associated with COVID-19. Infection 2020 Oct; 48 (5): 805-806*
23. *Jamilloux Y, Henry T., Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anticytokine interventions. Autoimmun Rev 2020; 19 (7) 102567*
24. *Coyle J, Igbinomwanhia E, Sanchez-Nadales A, Danciu S, Chu C., Shah N. A cured case of COVID-19 myocarditis and patients treated with corticosteroids, tocilizumab and experimental AT-001. JACC Case Rep 2020; 2 (9): 1331-6.*
25. *Keshichi S., Aykan H. Kh., Orhan D., Bayrakchi B. Fulminant myocarditis associated with COVID-19 in an infant. Eur Heart J 2020; 41 (31): 3021.*
26. *Bhimraj A., Morgan R.L., Shumaker A.H., Lavergn V., Baden L., Chneg V.K.S. et al. The Infectious Disease Society of America Guidelines for the Treatment and Management of COVID-19 Patients. Infectious Disease Society of America, 2020 https://www.idsociety.org/practice-guideline / COVID-19-guideline-treatment-and-management /*

Оригинальные исследования

Состояние центральной и периферической гемодинамики у юношей призывного возраста с нейроциркуляторной астенией по кардиальному типу

В.С. Иванов, С.Н. Иванов, В.С. Василенко, Р.Д. Думбадзе, Е.В. Рыбин

The state of central and peripheral hemodynamics in young men of military age with neurocirculatory asthenia of the cardiac type

V.S. Ivanov, S.N. Ivanov, V.S. Vasilenko, R.D. Dumbadze, E.V. Rybin

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»

Ключевые слова: нейроциркуляторная астения, вегетативная регуляция, юноши

Резюме

Состояние центральной и периферической гемодинамики у юношей призывного возраста с нейроциркуляторной астенией по кардиальному типу

В.С. Иванов, С.Н. Иванов, В.С. Василенко, Р.Д. Думбадзе, Е.В. Рыбин

Изучено состояние центральной и периферической гемодинамики при различных типах вегетативной регуляции (ВР) у юношей призывного возраста с нейроциркуляторной астенией (НЦА) по кардиальному типу и ее зависимость от вегетативного обеспечения (ВО) сердечной деятельности. Для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) проводилось ритмографическое исследование – кардиоинтервалография, позволяющая изучить вариабельность сердечного ритма. При этом оценивался ритм ВР, реактивность отделов ВНС и ВО сердечной деятельности, которое может протекать с явлениями адаптации и дизадаптации. Тип ВР определялся по среднему значению интервала R-R (R-Rср) и показателю вариабельности ритма (ΔR-R). Реактивность симпатического и парасимпатического отделов ВНС и ВО сердечной деятельности исследовали при помощи дыхательной пробы. Тип гемодинамики определялся по значению сердечного индекса (СИ). Периферическое кровообращение оценивалось методом реографии верхних конечностей. При этом анализировались показатели: объемная скорость кровотока, показатель тонуса сосудов, реографический индекс. В ходе обследования установлено, то наиболее выраженные нарушения периферического кровообращения и центральной гемодинамики имели место у юношей

Иванов Владимир Сергеевич, *к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: v.sivanov@yandex.ru*

Иванов Сергей Николаевич, *к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: s.nivanov@yandex.ru*

Василенко Владимир Станиславович, *д.м.н., заведующий кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: vasilenkovladi@yandex.ru*

Думбадзе Раули Джемалович, *врач-кардиолог 2 кардиологического отделения СПб ГБУЗ « Елизаветинская больница»; e-mail: dumbadze.r.d@gmail.com*

Рыбин Евгений Владимирович, *к.м.н., заместитель главного врача по терапии СПБ ГБУЗ « Елизаветинская больница»*

с симпатическим типом ВР при дизадаптации ВО сердечной деятельности.

Ключевые слова: нейроциркуляторная астения, вегетативная регуляция, юноши

Abstract

The state of central and peripheral hemodynamics in young men of military age with neurocirculatory asthenia of the cardiac type

V.S. Ivanov, S.N. Ivanov, V.S. Vasilenko, R.D. Dumbadze, E.V. Rybin

We studied the state of central and peripheral hemodynamics in various types of autonomic regulation (AR) in male recruits with neurocirculatory asthenia (NCA) of cardiac type and its dependence on autonomic support (AS) of cardiac activity. To assess the functional state of the autonomic nervous system (ANS), a rhythmographic study – cardiac intervalography – was conducted, which allows to study the variability of the cardiac rhythm. At the same time, the AR rhythm, reactivity of the ANS sections, and AS of the cardiac activity, which can proceed with the phenomena of adaptation and dysadaptation, were evaluated. AR type was determined by mean value of R-R interval (R-Rcr) and rhythm variability index (ΔR-R). Reactivity of sympathetic and parasympathetic sections of ANS and AS of cardiac activity was investigated by means of breathing test. Hemodynamic type was determined by cardiac index (CI) value. Peripheral circulation was assessed by upper limb rheography. The following parameters were analyzed: blood flow volume velocity, index of vascular tone, rheographic index. During the examination we found that the most pronounced disturbances of peripheral circulation and central hemodynamics occurred in young men with sympathetic type of AR during dysadaptation of cardiac activity.

Key words: neurocirculatory asthenia, autonomic regulation, adolescents

Нейроциркуляторная астения (НЦА) является распространенным функциональным заболеванием, обусловленным соматоформной вегетативной дисфункцией [3, 5, 9, 12, 16]. Наиболее часто это заболевание встречается у подростков и лиц молодого возраста. Так, по данным Л.Т. Антоновой с соавторами (1989), при обследовании подростков в возрасте 15-21 года НЦА выявлена у 12,4%. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний НЦА у подростков встречается в 3 раза чаще по сравнению с органическими заболеваниями – соответственно, в 75 и 25% случаев [10,13].

Наиболее частыми жалобами подростков с НЦА являются: похолодание конечностей, парестезии, боли в кистях и стопах при воздействии низких температур. Эти жалобы наиболее часто предъявляют юноши призывного возраста. Вместе с тем, состояние периферического кровообращения у юношей призывного возраста изучено недостаточно.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучить состояния центральной и периферической гемодинамики у юношей призывного возраста с нейроциркуляторной астенией по кардиальному типу.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 112 призывников в возрасте от 18 до 21 года (средний возраст 18,3 ± 0,61 г.), направленных райвоенкоматами и поликлиниками в Мариинскую больницу. На основании данных обследования был верифицирован диагноз НЦА, протекающий по кардиальному типу (НЦА по КТ). Жалобы на боли, похолодание и парестезии, преимущественно в конечностях, встречались более, чем у половины юношей (60,7%). Контрольную группу составили 40 практически здоровых юношей такого же возраста (средний возраст 18,4 ± 0,53 г.).

Для оценки функционального состояния ВНС использовалось ритмографическое исследование – кардиоинтервалография (КИГ), в покое и при проведении дыхательной пробы [2, 4]. Исследовались тип вегетативной регуляции, реактивность отделов ВНС на проведение дыхательной пробы с оценкой вегетативного обеспечения сердечной деятельности.

Исследование проводилось на автоматизированном комплексе интегральной оценки функционального состояния системы кровообращения «Кардиометр-МТ» ТОО «Микард» на базе персонального компьютера [6]. Комплекс позволяет автоматически анализировать все параметры ЭКГ, кардиоритмографии и центральной гемодинамики, как в покое, так и при проведении дыхательных проб [2, 17].

По данным КИГ определялся тип вегетативной регуляции. При нормотоническом типе – средние значения интервалов RR колеблются от 0,70 до 0,90 с при ΔRR от 0,20 до 0,40 с, при ваготоническом и симпатикотоническом типах эти показатели составляют соответственно: RR среднее более 0,90 с при ΔRR более 0,40 с и RR среднее менее 0,70 с при ΔRR менее 0,20 с.

Вегетативное обеспечение сердечной деятельности оценивалось по результатам проведения дыхательной пробы [2, 11]. Вегетативное обеспечение может протекать с адаптацией или дизадаптацией [8, 14]. При адаптации вегетативного обеспечения сердечной деятельности и проведении дыхательной пробы повышается активность как

парасимпатического, так и симпатического отделов ВНС. При этом, если исходно имеет место ваготония, то больше повышается активность симпатического отдела ВНС, если симпатикотония, то повышение активности происходит преимущественно за счет парасимпатического отдела ВНС. При дизадаптации вегетативного обеспечения сердечной деятельности наблюдались парадоксальные реакции: либо гипореактивность, либо ареактивность. Тип гемодинамики определялся по значению сердечного индекса (СИ). При гипокинетическом типе гемодинамики СИ составляет 2,77 и менее, при эукинетическом типе – 2,78-4,19, гиперкинетическом типе 4,2 и более [4, 11, 15].

Для изучения периферического кровообращения использовался метод реографии верхних конечностей [1, 7]. Анализировались следующие показатели: объемная скорость кровотока (ОСК) в мл/100 г/мин, показатель тонуса сосудов (ПТС) в процентах и реографический индекс (РИ). Исследование проводилось на реографе РПГ-02.

Проведена корректная статистическая обработка полученных данных с использованием программы Excel для Microsoft office. Достоверность различий между группами и однородными показателями в каждой группе оценивалась на основе расчета критерия Стьюдента при достоверных интервалах 0,01-0,05.

Результаты и обсуждение

На рисунках 1, 2, 3 представлена сравнительная характеристика различных типов гемодинамики при нормотоническом, ваготоническом и симпатотоническом типах вегетативной регуляции у юношей призывного возраста с НЦА по КТ и в контрольной группе. Как видно из рисунка 1, эукинетический тип гемодинамики при нормотоническом типе вегетативной регуляции встречался вдвое реже у юношей призывного возраста с НЦА по КТ по сравнению с контролем (соответственно: 37,0 и 76,9%). Гипокинетический тип гемодинамики отсутствовал в контрольной группе и в 16,7% случаев определялся у юношей призывного возраста с НЦА по КТ. Что же касается гиперкинетического типа гемодинамики, то этот тип встречался вдвое чаще у юношей призывного возраста с НЦА по КТ с нормотоническим типом вегетативной регуляции по сравнению с лицами контрольной группы (соответственно: 46,7 и 23,1%).

Рис.1 Частота различных типов гемодинамики при нормотоническом типе вегетативной регуляции у юношей призывного возраста с НЦА по КТ и в контроль группе (%).[1]

Из рисунка 2 видно, что в контрольной группе при ваготоническом типе вегетативной регуляции определялся только эукинетический тип гемодинамики при отсутствии гипо- и гиперкинетического типов. У юношей с НЦА по КТ одинаково часто встречался эу-, гипо- и гиперкинетический типы гемодинамики (соответственно: 38,9; 27,8 и 33,3% при P > 0,05). На рисунке 3 видно, что симпатикотонический тип вегетативной регуляции отсутствовал у лиц контрольной группы. У юношей с НЦА по КТ наиболее часто встречался гиперкинетический тип гемодинамики по сравнению с эу- и гипокинетическим (соответственно: 59,1; 27,3 и 13,6%

Рис.2 Частота различных типов гемодинамики при ваготоническом типе вегетативной регуляции у юношей призывного возраста с НЦА по КТ и в контроль группе (%).[2]

Рис.3 Частота различных типов гемодинамики при симпатикотоническом типе вегетативной регуляции у юношей призывного возраста с НЦА по КТ и в контроль группе (%).[3]

Таким образом, в отличие от лиц контрольной группы, у которых преобладал эукинетический тип гемодинамики при нормо- и ваготоническом типах вегетативной регуляции при отсутствии симпатикотонического типа, у юношей с НЦА по КТ встречались все типы гемодинамики, но наиболее часто имеет место гиперкинетический тип гемодинамики при симпатикотоническом типе вегатативной регуляции.

На таблице 1 представлена зависимость периферической гемодинамики от типа вегетативной регуляции у юношей призывного возраста с НЦА по КТ. Как видно из таблицы 1, объемная скорость кровотока (ОСК) достоверно снижена у юношей с ваготоническим типом вегетативной регуляции как по сравнению с нормо-, так и симпатикотоническим типами (p<0,01-0,05). Показатель тонуса сосудов (ПТС) достоверно повышен у юношей с симпатикотоническим типом вегетативной регуляции, как по сравнению с нормо-, так и ваготоническим типами (p<0,05). Что же касается реографического индекса (РИ), то он достоверно снижен только у юношей с ваготоническим типом вегетативной регуляции по сравнению с нормотоническим типом (p<0,05).

Табл. 1 Зависимость периферической гемодинамики от типа вегетативной регуляции у юношей призывного возраста с НЦА по КТ. [4]

На таблице 2 представлена зависимость периферической гемодинамики от типа вегетативной регуляции и вегетативного обеспечения сердечной деятельности у юношей призывного возраста с НЦА по КТ. Как видно из таблицы, при нормотоническом типе вегетативной регуляции, протекающим с адаптацией и дизадаптацией, достоверных отличий в показателях ОСК, ПТС, РИ не получено (p>0,05). При ваготоническом типе вегетативной регуляции с высокой степенью достоверности отмечалось снижение РИ при дизадаптации по сравнению с адаптацией вегетативного обеспечения сердечной деятельности (p<0,01). При симпатикотоническом типе вегетативной регуляции и дизадаптации вегетативного обеспечения наблюдалось снижение ОСК, РИ при повышении ПТС по сравнению с состоянием адаптации (p<0,05).

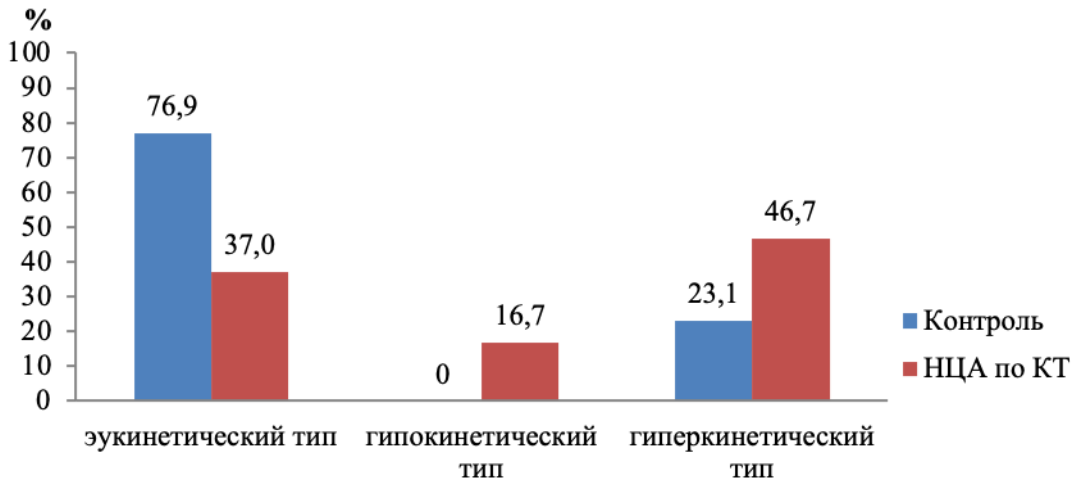

Рис. 1. Частота различных типов гемодинамики при нормотоническом типе вегетативной регуляции у юношей призывного возраста с НЦА по КТ и в контрольной группе (%)

(**p<0,01; *p<0,05)

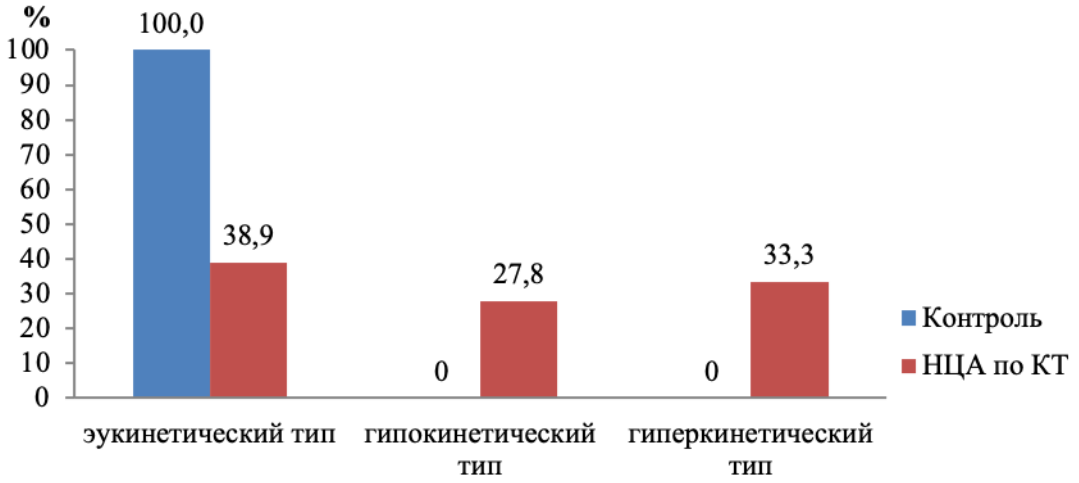

Рис. 2. Частота различных типов гемодинамики при ваготоническом типе вегетативной регуляции у юношей призывного возраста с НЦА по КТ и в контрольной группе (%)

(**p<0,01)

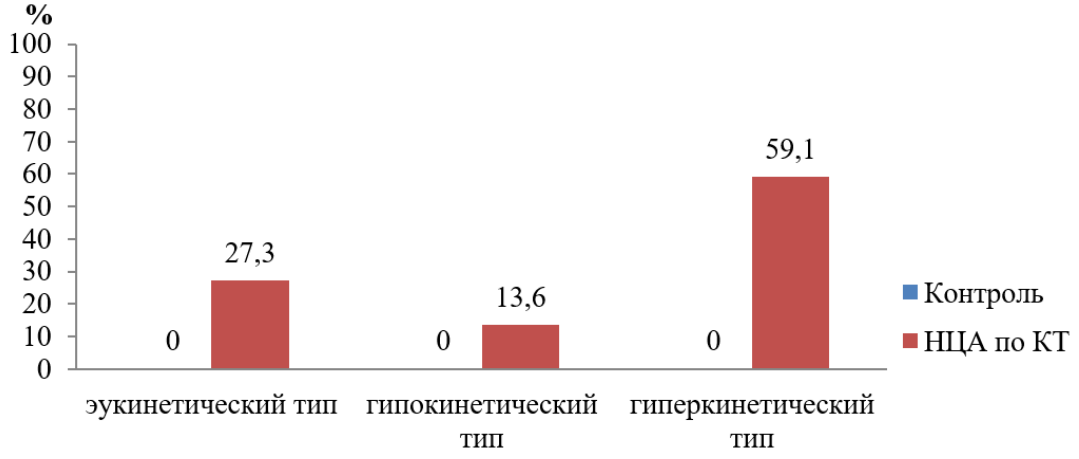

Рис. 3. Частота различных типов гемодинамики при симпатикотоническом типе вегетативной регуляции у юношей призывного возраста с НЦА по КТ и в контрольной группе (%)

Табл. 1

Зависимость периферической гемодинамики от типа вегетативной регуляции у юношей призывного возраста с НЦА по КТ 4

Показатели гемодинамики	Тип вегетативной регуляции			P
	1. Нормотонический (n-54)	2. Ваготонический (n-36)	3. Симпатико-тонический (n-22)	
ОСК, мл/100 г/мин	3,15±0,15	2,60±0,13	3,40±0,10	*P1-2<0,05 P1-3>0,05 *P2-3<0,01
ПТС, %	14,35±0,40	14,5±1,00	14,1±1,15	P1-2>0,05 *P1-3<0,05 *P2-3<0,05
РИ, ед.	1,3±0,06	1,15±0,06	1,22±0,09	*P1-2<0,05 P1-3>0,05 P2-3>0,05

Табл. 2

Зависимость периферической гемодинамики от типа вегетативной регуляции и вегетативного обеспечения сердечной деятельности у юношей призывного возраста с НЦА по КТ 5

Тип вегетативной регуляции	Показатели периферической гемодинамики	Вегетативное обеспечение		P
		С адаптацией (M±m)	С дизадаптацией (M±m)	
Нормотонический (n-54)	ОСК, мл/100 г/мин	3,2±0,11	3,1±0,20	P>0,05
	ПТС, %	14,3±0,30	14,4±0,50	P>0,05
	РИ, ед.	1,3±0,06	1,3±0,07	P>0,05
Ваготонический (n-36)	ОСК, мл/100 г/мин	2,6±0,16	2,6±0,10	P>0,05
	ПТС, %	14,2±1,00	14,8±1,10	P>0,05
	РИ, ед.	1,3±0,06	1,0±0,06	*P<0,01
Симпатикотонический (n-22)	ОСК, мл/100 г/мин	3,6±0,03	3,2±0,17	*P<0,05
	ПТС, %	16,5±0,20	17,7±0,40	*P<0,05
	РИ, ед.	1,35±0,10	1,10±0,09	*P<0,05

Выводы

В отличие от лиц контрольной группы, у юношей призывного возраста с НЦА по КТ преобладает гиперкинетический тип гемодинамики, особенно при симпатикотоническом типе вегетативной регуляции. У юношей с ваготоническим типом вегетативной регуляции отмечается снижение объемной скорости кровотока и реографического индекса по сравнению с юношами с нормо- и симпатикотоническим типами вегетативной регуляции. У юношей с симпатикотоническим типом вегетативной регуляции определяется повышение показателя тонуса сосудов по сравнению с юношами с нормо- и ваготоническим типами вегетативной регуляции. Наиболее выраженные изменения имеют место у юношей с симпатикотоническим типом вегетативной регуляции при дизадаптации вегетативного обеспечения сердечной деятельности, при этом наблюдается снижение объемной скорости кровотока, реографического индекса и повышение показателя тонуса сосудов, что свидетельствует о нарушении периферического кровообращения.

Литература

1. *Амамчян А.Э. Гемодинамические варианты регуляции кровообращения и особенности сосудистых реакций у подростков с нейроциркуляторной дистонией. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016; 1: 48-51.*
2. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Вестник аритмологии. 2001; 24: 65-86.*
3. *Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Дубова Т.В. Нейроциркуляторная дистония // Лечащий врач. 2017; 8: 74-79.*
4. *Дюкова Г. М. Синдром вегетативной дистонии: современный взгляд на диагностику и терапию / Г. М. Дюкова // Эффективная фармакотерапия. 2017; 3: 62-68.*
5. *Есина Е.Ю. Современные представления о нейроциркуляторной астении у лиц молодого возраста в клинической практике / Е.Ю. Есина, В.В. Лютов, В.Н. Цыган // Здоровье и образование в XXI веке: журнал научных статей. – 2016. – Т. 18, No 5. – С. 15-18.*
6. *Земцовский Э. В., Матус К. М., Санкин А. Н. Современные технологии при исследовании сердечно-сосудистой системы. В кн.: Современные технологии при исследовании сердечно-сосудистой системы. СПб.; 1997: 2-6.*
7. *Зотов Д.Д., Исаков В.А. Особенности гемодинамического обеспечения физической нагрузки у больных ней- роциркуляторной дистонией // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – No 1. – С. 49-53.*

8. Иванов В.С., Левина Л.И., Иванов С.Н., Василенко В.С. Вегетативная и эндотелиальная дисфункции при нейроцир- куляторной астении у юношей призывного возраста // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – No 2. – С. 27-31.

9. Капилевич Л.В. Физиология человека. Спорт: учебное пособие для СПО/ Издательство Юрайт. 2018 г. – 141стр- (Серия: Профессиональное образование)

10. Левина Л.И. Подростковая медицина: руководство / Под ред. Левиной Л.И., Куликовой А.М. СПб.: Питер, 2006. – 544 с

11. Першина Т.А. Вариабельность сердечного ритма и центральная гемодинамика клинически здоровых студентов с семейной отягощённостью по артериальной гипертензии с различным исходным вегетативным тонусом: дис.... канд. мед. наук. – Архангельск, 2016. – 134 с.

12. Руженкова В.В., Руженков В.А., Шкилева И.Ю., Шелякина Е.В., Гомеляк Ю.Н. Учебный стресс и соматоформная вегетативная дисфункция у студентов медиков первого курса // Научные ведомости БГУ. – 2017. – Т. 40, вып. 26. – 275с.

13. Руженкова В.В., Руженков В.А., Шкилева И.Ю., Шелякина Е.В., Гомеляк Ю.Н. Учебный стресс и соматоформная вегетативная дисфункция у студентов медиков первого курса // Научные ведомости БГУ. – 2017. – Т. 40, вып. 26. – 275с.

14. Тимофеева, Е.П. Состояние вегетативной нервной системы у подростков 15-17 лет / Е.П. Тимофеева, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева, Т.В. Карцева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – No 4. – С. 82-85.

15. Халявкина И.О. Типологические особенности реактивности сердечно-сосудистой системы у юношей с разными типами гемодинамики. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016; 4: 36-45.

16. Чутко Л. С., Корнишина Т. Л., Сурушкина С. Ю. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии. – 2018, No 118(1). – С. 43-49

17. Esina E.Yu., Zuikova A.A., Dobrynina I.S., Lyutov V.V., Tsygan V.N. ECG dispersion mapping in preclinical diagnosis of cardiovascular diseases. Sovremennye tehnologii v medicine 2020; 12(5): 87-93

Оригинальные исследования

Сравнительная характеристика частоты встречаемости факторов риска артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

О.В. Котолупова, О.Н. Крючкова

Characterization of the Frequency of Risk Factors for Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea

O.V. Kotolupova, O.N. Kryuchkova

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, СОАС, артериальное давление, фактор риска.

Резюме

Сравнительная характеристика частоты встречаемости факторов риска артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

О.В. Котолупова, О.Н. Крючкова

Частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) в комбинации с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) неуклонно растёт. Такое сочетание отягощает проявления каждого заболевания и негативно влияет на прогноз. Факторы риска (ФР), применяемые для стратификации общего сердечно-сосудистого риска, часто являются общими с ФР СОАС. Выявление этих ФР, возможность их модификации и контроля необходимы для разработки рациональных, не существующих на данный момент, подходов к контролю АД у пациентов с коморбидной патологией АГ и СОАС.

Цель: выявить и изучить особенности и частоту встречаемости факторов риска АГ у пациентов с СОАС.

Материал и методы: Проведено сравнение и анализ данных двух групп. В группу 1 вошли пациен-

Котолупова Ольга Викторовна, *ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия 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, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

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 Института «Медицинская академия 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, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

ты (n=90) с сочетанием АГ и СОАС. В группу 2 были включены пациенты (n=40) с изолированной АГ. Всем пациентам был выполнен подробный сбор анамнеза и жалоб, сбор антропометрических данных, проведено стандартное общеклиническое обследование согласно действующим стандартам, лабораторные методы исследования, респираторная полиграфия сна.

Результаты и обсуждения. Изучаемые пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ и длительности АГ. У пациентов с сочетанием АГ и СОАС статистически чаще наблюдались такие факторы риска, как курение (p< 0,001), ЧСС выше 80 уд/мин (p=0,012), избыточная масса тела (p< 0,001), ожирение (p=0,034) и гиперурикемия (p=0,019).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, СОАС, артериальное давление, фактор риска.

Abstract

Characterization of the Frequency of Risk Factors for Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea

O.V. Kotolupova, O.N. Kryuchkova

The incidence of the combination of hypertension and obstructive sleep apnea (OSA) is growing steadily. This combination aggravates the manifestations of each disease and negatively affects the prognosis. Risk factors (RFs) used to stratify total cardiovascular risk are often shared with the RFs of OSA. The identification of these RFs, the possibility of their modification and control are necessary for the development of rational approaches to blood pressure control in patients with a combination of hypertension and OSA.

Objective: Identify and study the features and frequency of occurrence of risk factors for hypertension in patients with OSA.

Methods: 2 groups were analyzed. Group 1 included patients (n=90) with a combination of hypertension and OSA. Group 2 included patients (n = 40) with isolated hypertension. All patients underwent a detailed collection of anamnesis and complaints, collection of anthropometric data, a standard general clinical examination in accordance with current standards, laboratory research methods, respiratory sleep polygraphy.

Results and discussion: Patients in both groups were comparable in age, gender, BMI, and duration of hypertension. Patients with a combination of hypertension and OSA were statistically more likely to have risk factors such as smoking (p <0.001), heart rate above 80 beats/min (p = 0.012), overweight (p <0.001), obesity (p = 0.034), and hyperuricemia (p = 0.019).

Keywords: hypertension, obstructive sleep apnea, OSA, blood pressure, risk factors

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) оказывает значительное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [1], а также увеличивает смертность от их осложнений [2, 3]. Одной из самых распространенных причин развития вторичной АГ является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [4, 5]. Известно, что комбинация АГ и СОАС усугубляет клинические проявления, свойственные для каждого заболевания в отдельности, а риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СОАС выше в 2-3 раза, чем у больных с изолированной АГ [6].

Распространенность СОАС достоверно выше среди больных с АГ (30-83%) [7]. Данные различных исследований указывают на то, что риск развития АГ связан со степенью тяжести СОАС по типу доза-зависимой связи, не зависимо от ожирения или других факторов риска [8]. При этом, СОАС является самостоятельным фактором риска АГ, не зависящим от других предикторов [10]. Результаты исследований демонстрируют, что патофизиологические факторы этого синдрома вариабельны, и разные пациенты с СОАС могут иметь различные комбинации механизмов развития и факторов риска [9]. Многие из них, такие как ожирение, абдоминальное ожирение, сахарный диабет и другие, являются смежными с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ [10]. Данные факторы риска используются для стратификации общего сердечно-сосудистого риска, они оказывают влияние на прогноз заболевания и тактику лечения [5].

Выявление таких факторов риска, возможность их модификации и контроля необходимы для разработки общепринятых, рациональных, не существующих на данный момент, подходов к контролю АД у пациентов с коморбидной патологией АГ и СОАС. В связи с этим, исследования по изучению особенностей факторов риска и клинических проявлений АГ у пациентов с коморбидной патологией, в частности с СОАС, с последующей разработкой стратегии ведения таких больных, являются особенно актуальными.

Цель исследования

Выявить и изучить особенности и частоту встречаемости факторов риска АГ у пациентов с СОАС.

Материалы и методы

Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом и экспертным советом Медицинской Академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского. До включения в исследования от каждого пациента было получено письменное информированное согласие.

В основную группу «Группа 1» исследования было отобрано 90 пациентов от 40 до 70 лет, находящихся на обследовании и лечении в кардиологическом стационаре ГБУЗ РК «СГКБ №7» с неконтролируемой АГ I-II стадии, 2 степени, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, с подтвержденным СОАС любой степени тяжести. Группу контроля «Группа 2» составили 40 пациентов с изолированной АГ с вышеперечисленными характеристиками.

Критериями исключения являлись АГ III стадии; вторичные АГ, заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, ХОБЛ и др.), а также сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации или обострения.

Диагноз АГ у всех исследуемых больных был верифицирован ранее, до госпитализации в кардиологический стационар. Диагноз СОАС был установлен или исключен на основании исследования респираторной полиграфии сна диагностическим устройством Alice PDx в комбинации с клиническими критериями.

Всем пациентам был выполнен подробный сбор анамнеза и жалоб, сбор антропометрических данных (рост, вес с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружность живота, окружность шеи), проведено стандартное общеклиническое обследование согласно действующим стандартам, лабораторные методы исследования, включая липидограмму, определение уровня мочевой кислоты и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), респираторная полиграфия сна.

После сбора данных, было проведено сравнение и анализ результатов двух групп с помощью статистической обработки стандартным пакетом программ Statistica 10. Проверку данных на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Лиллиефорса. При альтернативном распределении данных количественных признаков вычислялась медиана (Me) и перцентили 25 и 75, при нормально распределении данных – средняя величина (M) и средняя ошибка средней величины (m). Сравнение выборок по количественным показателям проводили с помощью критерия Стьюдента (t), при распределении признака, отличного от нормального – непараметрического U-критерия МаннаУитни; по качественным – использовали критерий «угловое преобразование Фишера». Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучаемые пациенты Группы 1 с сочетанием АГ и СОАС (n=90) и Группы 2 с изолированной АГ (n=40) были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ и длительности АГ. Подробная характеристика больных представлена в таблице 1.

При анализе физиологических данных у больных Группы 1 с коморбидной патологией АГ и СОАС были выявлены статистически значимые различия в сравнении с Группой 2 по показателям окружности шеи (p<0,001) и окружности талии (p<0,001), что отражает особенности антропометрических изменений у пациентов с СОАС. Сравнение ИМТ не показало статистически значимых отличий в обеих группах (p=0,063). Однако, сравнение ИМТ по основным точкам разделения показало интересную статистически значимую разницу: нормальный ИМТ (18,5-24,9) был рассчитан только у 2,2% пациентов с сочетанием АГ и СОАС, против 25% больных из группы с изолированной АГ (p<0,001). С избыточной массой тела (ИМТ > 25) было выявлено 97,8% пациентов в Группе 1 и 75% больных в Группе 2 (p<0,001), соответственно. Подобная ситуация (p=0,034) наблюдалась при сравнении количества

Табл. 1

Характеристика пациентов исследуемых групп

Параметры	Группа 1 (n=90)	Группа 2 (n=40)	Статистическая значимость
Возраст (года)	54,93 ±1,04	57,92 ± 1,29	p=0,096
Мужчины: Женщины	44 (48,9%): 46 (51,1%)	19 (47,5%): 21 (52,5%)	p=0,968
ИМТ	30,6 (29,1;32,7)	29,6 (25,4;33,2)	p=0,063
Окружность шеи	40,0 (39,0; 42)	38,0 (36,0;40,8)	p<0,001***
Окружность талии	100,0 (95,0;109,0)	89,5 (76,5;100,5)	p<0,001***
Длительность АГ	7 (4;10)	10 (8,5;11)	p=0,002**

Примечание.
** – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными (p≤0,01).
***- статистически значимые различия по сравнению с исходными данными (p≤0,001).

больных с ожирением (ИМТ>30): 43,3% – в Группе 1 и 42,5% – в Группе 2.

Изучая курение как фактор риска развития АГ было выявлено 54,4% курильщиков среди пациентов Группы 1, в то время, как в Группе 2 никотиновой зависимостью страдали только 15% пациентов. Данная статистическая разница (p<0,001) дополнительно подчеркивает роль данного фактора риска как для развития АГ, так и для СОАС.

Фактор наследственности (ранняя семейная АГ, семейный анамнез развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте: < 55 лет для мужчин и < 65 лет для женщин), напротив, статистически значимо чаще определяется в контрольной группе с изолированной АГ (Группа 1-30% пациентов, Группа 2-52,5% больных; p=0,027). Сводя к минимуму влияние наследственности как фактора риска данное наблюдение даёт возможность предположить о более вероятном вторичном генезе АГ у пациентов Группы 1, вызванной СОАС.

В последних европейских (2018 г.) и национальных (2020 г.) рекомендациях по лечению АГ у взрослых выделены новые факторы риска для пациентов с АГ: такие, как гиперурикемия, психологические и социально-экономические факторы, частота сердечных сокращений (ЧСС) выше 80 уд/мин [4, 5]. При анализе последнего из перечисленных показателей в исследуемых группах выявлено: количество пациентов с ЧСС выше 80 уд/мин было больше в Группе 1 – у 35,6% больных, в Группе 2 – среди 15% пациентов (статистически значимая разница p=0,023). Ранее проведённые исследования доказали, что такая ЧСС способствует увеличению риска смерти почти на 30%, что чётко указывает на неблагоприятный прогноз для пациентов с сочетанием АГ и СОАС [11].

Анализируя наличие такого фактора риска, как гиперурикемия, мы обнаружили статистически значимую разницу (p=0,019) по количеству пациентов, имеющих высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (в Группе 1-51,1%, в Группе 2-11%). Полученные данные могут свидетельствовать в пользу идеи о том, что мочевая кислота является одним из маркеров СОАС. К подобному выводу пришли авторы недавнего исследования, в котором у пациентов с СОАС была диагностирована гиперурикемия, а лечение основного заболевания с помощью CPAP-терапии привело к значительному снижению уровня данного биомаркера [12]. Однако, необходимы дальнейшие обширные клинические исследования для определения мочевой кислоты, как предиктора СОАС.

Психологические и социально-экономические факторы, как фактор риска АГ, были выявлены у 65,5% пациентов Группы 1 и 12,5% больных в Группе 2. Отчасти такая статистически значимая разница (p<0,001) может быть обусловлена клиническими проявлениями СОАС среди коморбидных пациентов, например мучительная дневная сонливость, изжога ночью, сексуальные нарушения и другие, которые сами по себе являются раздражителями, провоцирующие стрессовые реакции.

Статистически значимых различий по остальным факторам риска АГ (дислипидемия, нарушение гликемии натощак, сахарный диабет, абдоминальное ожирение, гиподинамия) между группами больных с изолированной АГ и сочетанием АГ и СОАС не отмечалось.

Выводы

У пациентов с АГ, протекающей на фоне СОАС, статистически чаще наблюдались такие прогностически неблагоприятные факторы риска, как курение (p< 0,001), ЧСС выше 80 уд/мин (p=0,012), избыточная масса тела (p< 0,001) и ожирение (p=0,034). Сочетание АГ и СОАС статистически значимо ассоциировалось с более высоким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови (p=0,019). При анализе влияния психологических и социально-экономических факторов, как фактора риска, их частота встречаемости была статистически выше у коморбидных больных (p<0,001).

Литература

1. *Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 1. – С. 6-31.*

2. *Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. Chronobiol Int 2010;27:1629-51.*

3. *Бойцов, С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С. А. Бойцов, А. Д. Деев, С. А. Шальнова // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2017. – Т. 89. – №1. – С. 5-13.*

4. *Williams, B. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, E. A. Rosei, M. Azizi, M. Burnier, D. L. Clement et al. // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – № 33. – P. 3021-3104.*

5. *Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786*

6. *Rana D, Torrilus C, Ahmad W, Okam NA, Fatima T, Jahan N. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Morbidities: A Review Article.// Cureus. -2020. -12(9) –P.10-42*

7. *Nieto J, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disor-dered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study, sleep heart health study. JAMA. 2000 Apr 12;283(14):1829-36*

8. *Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: в чём связь? / О. Н. Крючкова, О. В. Котолупова, Е. А. Пцкова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – № 4. – С. 43-46.*

9. *Malhotra A., Orr J. E., Owens R.L. On the cutting edge of obstructive sleep apnoea: where next? // Rapid Review. – 2015. – Vol. 3. – P.397-402..*

10. *Floras JS. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease An Enigmatic Risk Factor. Circulation Research. 2018;122:1741-1764. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.310783.*

11. *Недогода С. В. Нужен ли контроль ЧСС при лечении артериальной гипертензии? // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №. 1 (105). – С.107-109.*

12. *Bartziokas K, Papaioannou AI, Haniotou A, Nena E, Kostikas K, Steiropoulos P. Serum uric acid and arterial lactate levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: the effect of CPAP treatment. Postgrad Med. 2021 Jun;133(5):518-524.*

Оригинальные исследования

Оценка показателей системного воспаления у больных генерализованным пародонтитом, имеющих высокий риск развития сахарного диабета

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец

Assessment of Indicators of Systemic Inflammation in Patients with Generalized Periodontitis who Have a High Risk of Developing Diabetes Mellitus

D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets

Кафедра стоматологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, метаболический синдром.

Резюме

Оценка показателей системного воспаления у больных генерализованным пародонтитом, имеющих высокий риск развития сахарного диабета

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец

Цель исследования: оценка уровня про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости и сыворотке крови пациентов с генерализованным пародонтитом и высоким риском развития сахарного диабета.

Материал и методы: в исследование включено 96 пациентов с генерализованным пародонтитом хронического течения, I-II степени тяжести на фоне метаболического синдрома. Контрольную группу составили 33 больных с интактным пародонтом, не имеющих факторов риска развития сахарного диабета. В группу сравнения были включены 32 больных генерализованным пародон-

Крючков Дмитрий Юрьевич, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Романенко Инесса Геннадьевна, *доктор медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: romanenko-inessa@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Джерелей Андрей Александрович, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: andru2605@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Горобец Светлана Михайловна, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: gorobets0869@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

титом без сопутствующей общесоматической патологии. Концентрацию интерлейкинов 1ß, 6, 4 и фактора некроза опухоли в ротовой жидкости и сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. У пациентов основной группы анализ уровня интерлейкина-1ß в ротовой жидкости выявил достоверное его повышение, по сравнению с группой контроля, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α по сравнению как с группой контроля, так и группой сравнения. Уровень противовоспалительного интерлейкина-4 в основной группе был в 1,9 раза ниже, чем в группе контроля (p<0,05).

Выводы. У больных генерализованным пародонтитом, имеющих высокий риск развития сахарного диабета, наблюдается выраженный дисбаланс в системе цитокиновой регуляции. Выявлено достоверное увеличение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-ά), а так же снижение противовоспалительного цитокина (ИЛ-4), по сравнению с условно здоровыми лицами, как в ротовой жидкости, так и в сыворотке крови. По сравнению с больными генерализованным пародонтитом, не имеющих факторов риска развития сахарного диабета, в основной группе исследования наблюдалось достоверное различие в ротовой жидкости уровней ИЛ-6 и ФНО-α, а также ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-4 в сыворотке крови. Выявленные изменения свидетельствуют о более выраженном провоспалительном ответе тканей пародонта у пациентов с абдоминальным ожирением и другими проявлениями метаболического синдрома, что возможно обусловлено участием адипоцитов в цитокиновой регуляции.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, метаболический синдром.

Abstract

Assessment of Indicators of Systemic Inflammation in Patients with Generalized Periodontitis who Have a High Risk of Developing Diabetes Mellitus

D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets

Objective: to assess the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in the oral fluid and blood serum of patients with generalized periodontitis and a high risk of diabetes mellitus.

Material and methods: the study included 96 patients with generalized periodontitis of chronic course, I-II severity on the background of metabolic syndrome. The control group consisted of 33 patients with intact periodontal disease who do not have risk factors for diabetes mellitus. The comparison group included 32 patients with generalized periodontitis without concomitant general somatic pathology. The concentration of interleukins 1ß, 6, 4 and tumor necrosis factor in oral fluid and blood serum was determined by solid-phase enzyme immunoassay.

Results: In patients of the main group, a significant increase of the level of interleukin-1ß in the oral fluid was revealed, compared with the control group, interleukin-6 and tumor necrosis factor-α compared with both the control group and the comparison group. The level of anti-inflammatory interleukin-4 in the main group was 1.9 times lower than in the control group (p<0.05).

Conclusions: In patients with generalized periodontitis who have a high risk of developing diabetes mellitus, there is a pronounced imbalance in the cytokine regulation system. There was a significant increase in the levels of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-1ß, TNF-a), as well as a decrease in anti-inflammatory cytokine (IL-4), compared with conditionally healthy individuals, both in oral fluid and in blood serum. The significant difference in oral fluid levels of IL-6 and TNF-α, as well as IL-6, TNF-α and IL-4 in blood serum was revealed in the main study group compared with patients with generalized periodontitis who do not have risk factors for diabetes mellitus. The revealed changes indicate a more pronounced proinflammatory response of periodontal tissues in patients with abdominal obesity and other manifestations of metabolic syndrome, which may be due to the participation of adipocytes in cytokine regulation.

Key words: generalized periodontitis, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, metabolic syndrome.

Многочисленными исследованиями продемонстрированно, что развитие патологического процесса у больных пародонтитом сопровождается дисбалансом цитокинов в жидкости десневых каналов, четко коррелирующим с тяжестью патологии, позволяющим прогнозировать характер течения, развитие рецидива пародонтита. Данный дисбаланс характеризуется значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина -1β (ИЛ-1β) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и менее выраженным снижением содержания противовоспалительного интерлейкина-4 (ИЛ-4) [1, 2]. Согласно цитокиновой концепции развития хронического воспаления в пародонте, активированные пародонтогенными микробами моноциты и макрофаги продуцируют каскад про-

воспалительных цитокинов, вызывая дисбаланс между их про- и противовоспалительным пулом, что способствует повреждению тканей пародонта и резорбции альвеолярной кости. Установлено, что наибольшее повреждающее действие при заболеваниях пародонта характерно для ИЛ-1β и ФНО-α, в патогенезе воспаления и резорбции кости при ГП продемонстрирована роль повышения продукции интерлейкина-6 (ИЛ-6). Установлено, что ИЛ-4 сдерживает деструктивно-воспалительный процесс в пародонте и подавляет остеопороз [1, 3].

Известно также, что наличие ряда хронических заболеваний, протекающих с иммуновоспалительными реакциями, способствует активации системного воспаления и формированию особенностей цитокиновой регуляции воспалительно-деструктивных изменений в пародонте [4]. Одним из таких заболеваний является сахарный диабет. Особенностям цитокинового дисбаланса у больных генерализованным пародонтитом (ГП) на фоне сахарного диабета посвящены многочисленные исследования [5, 6].

Одной из основных групп риска развития сахарного диабета 2 типа являются пациенты с абдоминальным ожирением и проявлениями метаболического синдрома (МС) [7, 8].

Для МС характерно состояние системного хронического слабовыраженного воспаления, сопровождающееся усилением выработки адипоцитами жировой ткани провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, ФНО-α, что в свою очередь способствует изменению иммунологической реактивности и развитию признаков иммунного воспаления [9, 10].

Проблема наличия цитокинового дисбаланса, его особенностей, степени выраженности у больных ГП на фоне МС, при отсутствии признаков собственно сахарного диабета, практически не изучена. Не решен вопрос наличия корреляционных изменений продукции цитокинов, как системного ответа на проявления инсулинорезистентности, и соответствующего цитокинового дисбаланса, реализующегося в тканях пародонта.

Цель исследования: оценка уровня про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости и сыворотке крови пациентов с генерализованным пародонтитом и высоким риском развития сахарного диабета.

Материал и методы

В исследование включено 96 пациентов с ГП хронического течения, I-II степени тяжести на фоне МС. Критериями исключения из исследования являлись: установленный диагноз сахарного диабета, артериальная гипертензия III стадии, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Контрольную группу составили 33 больных с интактным пародонтом, не имеющих факторов риска развития сахарного диабета. В группу сравнения были включены 32 больных ГП без сопутствующей общесоматической патологии. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу: мужчины, в возрасте 40-55 лет.

Концентрацию интерлейкинов 1ß, -6, -4 и фактора некроза опухоли в ротовой жидкости и сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител. Применялись наборы реактивов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» «Интерлейкин-1бета-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия), в соответствии с инструкцией производителя. ИФА проводился с использованием микропланшетного фотометра для ИФА LabLine-022 (Австрия).

В качестве нормативных данных были использованы данные, представленные производителями тест-систем. В контроле уровня цитокинов в ротовой жидкости использовались показатели уровня соответствующих цитокинов в группе условно здоровых лиц, сопоставимых с пациентами основной группы по возрасту и полу.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica V.6. Достоверным различием между полученными результатами считали значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно цитокиновой концепции развития хронического воспаления в пародонте, про- и противовоспалительные цитокины имеют большое значение в регуляции иммунного ответа. Развивающийся дисбаланс между их про- и противовоспалительным пулом способствует повреждению тканей пародонта и резорбции альвеолярной кости.

Нами были изучены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1ß, ИЛ-6, ФНО-α) и противовоспалительного цитокина- ИЛ-4 в ротовой жидкости у пациентов с ГП на фоне метаболического синдрома, у больных с ГП не имеющих клинических признаков инсулинорезистентности и у лиц с интактным пародонтом.

Результаты исследования уровней изучаемых цитокинов ротовой жидкости представлены в таблице 1.

Одним из ключевых звеньев генерализации патологического процесса в пародонте является медиатор воспаления – интерлейкин 1-ß, который является многофункциональным цитокином с широким спектром действия. ИЛ-1ß играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета.

ИЛ-1ß стимулирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, повышает фагоцитоз, проницаемость сосудистой стенки. Данный цитокин стимулирует выработку эндотелиальными клетками адгезив-

ных молекул, что способствует прикреплению полиморфно-ядерных гранулоцитов и моноцитов и мобилизации этих клеток в очаг воспаления.

В фибробластах ИЛ-1ß индуцирует выработку коллагеназы. Так же ИЛ-1ß стимулирует костную резорбцию и задерживает образование коллагена в кости.

Анализ уровня интерлейкина-1ß в ротовой жидкости выявил достоверное его повышение, по сравнению с группой контроля, в обеих группах пациентов с ГП. Содержание ИЛ-1ß в ротовой жидкости у больных основной группы (188,11 ± 28,52 пкг/мл) и группы сравнения (190,71 ± 26,52 пкг/мл) было в 1,6 раза выше, чем у лиц с интактным пародонтом (117,01 ± 4,38 пкг/мл), что согласовывается с данными литературы о характерном для ИЛ-1ß росте при развитии ГП. В тоже время, сравнивая уровень ИЛ-1ß в основной группе и у лиц с ГП без признаков МС, достоверной разницы выявлено не было.

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы и группы сравнения было также достоверно выше содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости лиц контрольной группы. Так, уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы (287,88 ± 24,15 пкг/мл) был в 1,3 раз выше уровня ИЛ-6 в ротовой жидкости лиц группы контроля (216,51 ±20,71 пкг/мл, $p<0,05$). Уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных группы сравнения (255,22 ± 22,42 пкг/мл) – в 1,1 раза выше, чем у лиц с интактным пародонтом (216,51 ±20,71 пкг/мл, $p<0,05$).

Уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы значимо отличался, и был достоверно выше, чем в группе сравнения – (287,88 ± 24,15 пкг/мл) и (255,22 ± 22,42 пкг/мл, $p<0,05$), соответственно. Достоверная разница в содержании ИЛ-6 в группах пациентов с ГП, вероятно, обусловлена особенностями цитокинового дисбаланса в условиях инсулинорезистентности.

Как известно, повышение продукции ИЛ-6 играет определенную роль в патогенезе воспаления при генерализованном пародонтите. ИЛ-6 способствует дифференцировке В- клеток в плазматические; ИЛ-6 относится к локальным регуляторам, увеличивающим резорбцию костной ткани, в том числе и резорбцию альвеолярной кости; играет важную роль в регуляции функции остеокластов. В синтезе ИЛ-6 принимают активное участие адипоциты жировой ткани. При формировании инсулинорезистентности создаются условия для гиперпродукции клетками абдоминальной жировой ткани ряда провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6.

Значительное повреждающее действие при заболеваниях пародонта установлено для ФНО-α, являющегося одним из ведущих провоспалительных цитокинов. ФНО-α является важнейшим фактором активации иммунных процессов воспалительного характера, воздействуя на макрофаги и остеокласты пародонта, способствует деструкции кости и тканей пародонта. В синтезе ФНО-α, как и ИЛ-6, принимают участие адипоциты абдоминальной жировой ткани. Установлено, что формирование синдрома инсулинорезистентности сопровождается повышенной продукцией данных провоспалительных цитокинов.

Определение уровня ФНО-α в ротовой жидкости показало достоверное повышение его содержания в обеих группах больных с ГП, по сравнению с группой контроля. Уровень ФНО-α в ротовой жидкости больных основной группы (201,56 ± 9,96 пкг/мл) в 2,8 раза превышал таковой в группе контроля (69,65 ± 6,46 пкг/мл). Различие было достоверным и в группах пациентов с ГП. Так, в основной группе содержание ФНО-α составляло (201,56 ± 9,96 пкг/мл), в группе сравнения – (159,25 ± 9,86 пкг/мл, $p<0,05$), соответственно, и превышало уровень данного цитокина в ротовой жидкости больных ГП без МС в 1,2 раза.

Значительное повышение содержания ФНО-α в ротовой жидкости больных основной группы, достоверно превышающее уровень ФНО-α у больных группы сравнения, свидетельствует о выраженной активации на фоне инсулинорезистентности моноцитов и макрофагов патогенными микроорганизмами.

Нами было выявлено достоверное снижение содержания противовоспалительного цитокина – интерлейкина-4 в ротовой жидкости пациентов основной группы и группы сравнения, в сопоставлении с лицами с интактным пародонтом. Уровень ИЛ-4 в основной группе составлял (5,76 ± 1,13 пкг/мл), что в 1,9 раза ниже, чем в группе контроля (11,39 ± 1,58 пкг/мл, $p<0,05$). Содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости больных группы сравнения (6,23 ± 1,28 пкг/мл) в 1,8 раза ниже, чем в контрольной группе (11,39 ± 1,58 пкг/мл, $p<0,05$). При этом, содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости больных основной группы и группы сравнения достоверно не различалось.

Снижение уровня ИЛ-4 в ротовой жидкости больных ГП, являющегося противовоспалительным цитокином, замедляющим деструктивно-воспалительные процессы в пародонте, подавляющим синтез основных провоспалительных цитокинов, может рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак. Достоверное снижение содержания ИЛ-4 в ротовой жидкости свидетельствует о прогрессировании патологического процесса в пародонте, снижении активности местного иммунитета.

Нами были изучены также особенности уровней про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных ГП в сочетании с МС. Результаты исследования уровней изучаемых цитокинов в сыворотке крови представлены в таблице 2.

Результаты нашего исследования продемонстрировали достоверные различия в уровне исследуемых цитокинов в сыворотке крови больных ГП на фоне МС и лиц контрольной группы. Содержание всех провоспалительных цитокинов у больных основной группы было достоверно выше, чем у лиц с

Табл. 1

Уровень интерлейкина-1ß, интерлейкина-6, интерлейкина-4, фактора некроза опухоли-α в ротовой жидкости пациентов изучаемых групп, (M±m)

Интерлейкины	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
ИЛ-1ß (пкг/мл)	188,11 ± 28,52*	190,71 ± 26,52*	117,01 ± 4,38
ИЛ-6 (пкг/мл)	287,88 ± 24,15* **	255,22 ± 22,42*	216,51 ±20,71
ИЛ-4(пкг/мл)	5,76 ± 1,13*	6,23 ± 1,28*	11,39 ± 1,58
ФНО-α (пкг/мл)	201,56 ± 9,96* **	159,25 ± 9,86*	69,65 ± 6,46

Примечание:
1) * – p<0,05 по отношению к группе контроля;
2)** – p<0,05 по отношению к группе сравнения;
3) n – количество пациентов в группе.

Табл. 2

Уровень интерлейкина-1ß, интерлейкина-6, интерлейкина-4, фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови пациентов изучаемых групп, (M±m)

Интерлейкины	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
ИЛ-1ß (пкг/мл)	25,77 ± 4,26*	24,04 ± 4,63*	12,69 ± 1,24
ИЛ-6 (пкг/мл)	57,14 ± 3,2* **	37,75 ± 6,32	30,61 ± 4,77
ИЛ-4(пкг/мл)	9,08 ± 1,31* **	11,15 ± 1,28*	21,9 ± 1,89
ФНО-α (пкг/мл)	31,09 ± 1,81* **	18,21 ± 2,76	17,57 ± 2,51

Примечание:
1) * – p<0,05 по отношению к группе контроля;
2)** – p<0,05 по отношению к группе сравнения;
3) n – количество пациентов в группе.

интактным пародоном. Уровень ИЛ-1ß в сыворотке крови больных основной группы (25,77 ± 4,26 пкг/мл) в 2 раза превышал уровень ИЛ-1ß в группе контроля (12,69 ± 1,24 пкг/мл, p<0,05). Содержание ИЛ-6 в основной группе (57,14 ± 3,2 пкг/мл) было в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе (30,61 ± 4,77 пкг/мл, p<0,05); ФНО-α (31,09 ± 1,81 пкг/мл) – в 1,7 раза выше, по сравнению с практически здоровыми лицами (17,57 ± 2,51 пкг/мл, p<0,05). Выраженная активация провоспалительных цитокинов сочеталась с достоверным снижением уровня противовоспалительного ИЛ-4. Так, уровень ИЛ-4 в сыворотке крови больных основной группы (9,08 ± 1,31 пкг/мл) был в 2,4 раза ниже, чем у лиц группы контроля (21,9 ± 1,89 пкг/мл, p<0,05).

Анализируя цитокиновый дисбаланс в основной группе и группе сравнения нами были выявлены существенные различия.

Так, уровни ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-4 достоверно отличались в основной группе от таковых, не только в группе контроля, но и в группе сравнения. Содержание ИЛ-6 в основной группе (57,14 ± 3,2 пкг/мл) было в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения (37,75 ± 6,32 пкг/мл, p<0,05). Но, при этом уровни ИЛ-6 в сыворотке крови больных ГП без признаков МС и лиц группы контроля достоверно не различались. Аналогично, уровень ФНО- α в основной группе (31,09 ± 1,81 пкг/мл) достоверно (в 1,7 раза) превышал данный показатель в группе сравнения (18,21 ± 2,76 пкг/мл, p<0,05), и достоверно не различался в группах сравнения и контроля, что позволяет сделать вывод о более выраженном провоспалительном характере цитокинового ответа у больных со сниженной чувствительностью тканей к инсулину.

Снижение уровня ИЛ-4 было более существенным у больных с ГП в сочетании с МС, чем у больных группы сравнения. Так, уровень ИЛ-4 в сыворотке крови больных основной группы (9,08 ± 1,31пкг/мл) был в 1,2 раза ниже, чем у больных группы сравнения (11,15 ± 1,28 пкг/мл, p<0,05).

Достоверные различия в уровне ИЛ-4 в основной группе и группе сравнения свидетельствуют о более глубоких нарушениях цитокиновой регуляции иммунного ответа, сопровождающихся снижением способности ИЛ-4 нивелировать провоспалительные эффекты других цитокинов.

Уровень ИЛ-1ß в сыворотке крови у больных генерализованным пародонтитом основной группы (25,77 ± 4,26 пкг/мл) и группы сравнения (24,04 ± 4,63 пкг/мл, p>0,05) достоверно на различался.

Выводы

У больных ГП, имеющих высокий риск развития сахарного диабета, наблюдается выраженный, имеющий особенности, дисбаланс в системе цитокиновой регуляции.

Выявлено достоверное увеличение уровней про-

воспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-ά), а также снижение противовоспалительного цитокина (ИЛ-4), по сравнению с условно здоровыми лицами, как в ротовой жидкости, так и в сыворотке крови.

По сравнению с больными ГП, не имеющих факторов риска развития сахарного диабета, в основной группе исследования наблюдалось достоверное различие в ротовой жидкости уровней ИЛ-6 и ФНО-α, а также ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-4 в сыворотке крови.

Выявленные изменения свидетельствуют о более выраженном провоспалительном ответе тканей пародонта у пациентов с абдоминальным ожирением и другими проявлениями метаболического синдрома, что, возможно, обусловлено участием адипоцитов в цитокиновой регуляции.

Литература

1. *Наврузова У.О. Современные аспекты этиопатогенеза генерализованного пародонтита (обзор литературы). Биология и интегративная медицина. 2019; 2(30): 62-85*
2. *Леонова Е.В., Абрамова Н.Е., Туманова С.А. и др. Агрессивный пародонтит: характеристика, клиника, диагностика, алгоритмы лечения. Институт стоматологии. 2018; 1 (78): 34-36*
3. *Полушкина Н.А. Комплексная терапия хронического генерализованного пародонтита больных сахарным диабетом с применением термопластических полимеров: автореф. дис.... канд. мед. наук. В.; 2021. – 24 с.*
4. *Базарный В.В., Полушина Л.Г., и др. Значение некоторых интерлейкинов в патогенезе пародонтита. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017; 14(1): 35-39.*
5. *Микляев С.В., Леонова О.М., и др. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта. Современные проблемы науки и образования. 2018; 2.*
6. *Шевченко Е.А., Успенская О.А. и др.. Нарушение гемостаза как причина пародонтита у больных сахарным диабетом II типа. Пародонтология. 2021; 26(3): 240-244.*
7. *Ефимова А. С., Волобуева Е.В. Сахарный диабет и пародонтит как факторы риска по отношению друг к другу. Стоматология славянских государств: сб. трудов IX междунар. научно-практ. конф., посвященной 140-летию Белгородского гос. нац. исследовательского ун-та. Белгород: БелГУ, 2016:155-157.*
8. *Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(4): 38-39.*
9. *Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018; 14 (5): 757-764.*
10. *Чукаева И.И., Орлова Н.В., Хавка Н.Н. и др. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом. Лечебное дело 2010; 4: 50-55.*
11. *Абдувакилов Ж.У. Ризаев Ж.А. Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта при метаболическом синдроме. Вестник проблем биологии и медицины. 2018; 2(144): 353-355.*

Оригинальные исследования

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и воспалительный, интоксикационный синдромы у пациентов с сочетанием хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких

Н.Е. Моногарова, Т.В. Закомолдина, К.Н. Бородий, Ю.В. Забазнова, А.В. Юрьева

Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine and inflammatory intoxication syndromes in patients with a combination of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease

N.E. Monogarova, T.V. Zakomoldina, K.N. Borodiy, Yu.V. Zabaznova, A.V. Yuryeva

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, г. Донецк

Ключевые слова: хронический панкреатит, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром избыточного бактериального роста, воспалительный синдром, эндогенная интоксикация

Резюме

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и воспалительный, интоксикационный синдромы у пациентов с сочетанием хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких

Н.Е. Моногарова, Т.В. Закомолдина, К.Н. Бородий, Ю.В. Забазнова, А.В. Юрьева

Хронический панкреатит (ХП) — одна из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии, что объясняется высокой частотой встречаемости этого заболевания, сложностью его диагностики и лечения, значительной вероятностью развития осложнений и инвалидизации. При сочетании ХП с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), по данным литературы,

***Моногарова Надежда Егоровна** — д. мед.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица, Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, 283099, пр. Ильича, 16. E-mail: Kaf_vnutr_med@mail.ru*

***Закомолдина Татьяна Владимировна** — врач-ординатор пульмонологического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения, г. Донецк, 283099, пр. Ильича, 14. E-mail: zaktanya1981@icloud.com*

***Бородий Ксения Николаевна** — к. мед. н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица, Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, 283099, пр. Ильича, 16. E-mail: ksunka0101@yandex.ru*

***Забазнова Юлия Владимировна** — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица, Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, 283099, пр. Ильича, 16. E-mail: yulia.2019.07.26@gmail.com*

***Юрьева Алина Викторовна** — врач-ординатор гастроэнтерологического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения, г. Донецк, 283099, пр. Ильича, 14. E-mail: Kaf_vnutr_med@mail.ru*

течение обоих заболеваний утяжеляется, т.к. происходит переплетение целого ряда звеньев патогенеза.

Материал и методы. Под наблюдением находились 128 больных ХП в стадии обострения на фоне ХОБЛ в стадии нерезкого обострения. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц.

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) диагностировали путем проведения водородного дыхательного теста с лактулозой. Определение уровня средних молекул (СМ) в крови для оценки выраженности метаболической интоксикации осуществляли спектрофотометрическим методом. Уровень интерлейкинов — ИЛ-4 и ИЛ-8 в крови определяли с использованием наборов Cytimmune (США).

Результаты. СИБР был диагностирован у 112 (87,5%) больных: у 68 пациентов с алкогольным ХП и у 44 больных с билиарным ХП. Уровень ИЛ-4 и ИЛ-8 в крови обследованных пациентов был резко повышен — соответственно до 112,3 ± 2,2 пг/мл (в 6,90 раза) и до 125,2 ± 2,6 пг/мл (5,05 раза) — в обоих случаях по сравнению с нормой p<0,05. Кратность роста концентрации СМ у обследованных больных составляла 7,26 раза по сравнению с данными контрольной группы (p <0,05). Особенно высоким был уровень СМ крови при алкогольном ХП — повышение в 8,12 раз по сравнению с контролем (p <0,05).

Выводы. При выполнении водородного дыхательного теста СИБР диагностирован в 83,0% случаев билиарного ХП и в 90,7% случаев алкогольного ХП на фоне ХОБЛ. У больных с сочетанными заболеваниями существенно повышены уровни нитратов/нитритов, ИЛ-4 и ИЛ-8, а также СМ в крови. Особенно высоким был уровень СМ крови при алкогольном ХП в сочетании с ХОБЛ. Наличие и выраженность СИБР, воспалительного и интоксикационного синдромов следует учитывать при разработке тактики лечения больных с сочетанием ХП и ХОБЛ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром избыточного бактериального роста, воспалительный синдром, эндогенная интоксикация

Abstract

Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine and inflammatory intoxication syndromes in patients with a combination of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease

N.E. Monogarova, T.V. Zakomoldina, K.N. Borodiy, Yu.V. Zabaznova, A.V. Yuryeva

Chronic pancreatitis (CP) is one of the most pressing problems of modern gastroenterology, which is explained by the high incidence of this disease, the complexity of its diagnosis and treatment, and high risk of complications and disability. When CP is combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), according to the literature, the course of both diseases is aggravated, because a number of pathogenetic links are intertwined.

Materials and methods. We examined 128 patients with CP in the stage of exacerbation in combination with COPD in the stage of mild exacerbation. The control group included 30 apparently healthy individuals. Bacterial overgrowth syndrome (SIBO) was diagnosed by performing a hydrogen breath test with lactulose. Determination of the level of middle molecules (SM) in the blood to assess the severity of metabolic intoxication was carried out by the spectrophotometric method. The level of interleukins — IL-4 and IL-8 in the blood was determined using Cytimmune kits (USA).

Results. SIBO was diagnosed in 112 (87,5%) patients: in 68 patients with alcoholic CP and in 44 patients with biliary CP. The level of IL-4 and IL-8 in the blood of the examined patients was sharply increased — up to 112,3 ± 2.2 pg / ml (6,90 times) and up to 125,2 ± 2,6 pg / ml, respectively (5, 05 times) — in both cases compared with the norm p <0,05. The multiplicity of the growth of the CM concentration in the examined patients was 7,26 times compared with the data of the control group (p <0,05). The level of CM in blood was especially high in alcoholic CP — an increase of 8,12 times compared with the control (p <0,05).

Conclusions. When performing a hydrogen breath test, SIBO was diagnosed in 83.0% of cases of biliary CP and in 90.7% of cases of alcoholic CP associated with COPD. Patients with concomitant diseases have significantly increased levels of nitrates / nitrites, IL-4 and IL-8, as well as CM in the blood. The level of CM blood was especially high in alcoholic CP in combination with COPD. The presence and severity of SIBO, inflammatory and intoxication syndromes should be taken into account when developing treatment tactics for patients with a combination of CP and COPD.

Key words: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, bacterial overgrowth syndrome, inflammatory syndrome, endogenous intoxication

Хронический панкреатит (ХП) — длительно протекающее воспалительное заболевание поджелудочной железы, которое проявляется необратимыми морфологическими изменениями, сопровождающимися развитием болевого синдрома и/или стойким снижением функции данного органа [1, 2]. На протяжении последних десятилетий практически во всем мире наблюдается отчетливая тенденция к росту заболеваемости панкреатитом, как острым, так и хроническим: в течение 30 лет частота встречаемости этой патологии увеличилась более чем в 2 раза [2, 3]. На сегодняшний день в Европе распространенность ХП составляет в среднем 25,0-26,4 случая на 100 тыс. населения, в России этот показатель достигает 27,4-50,0 случаев на 100 тыс. населения [2, 3]. Первичная инвалидизация наступает у 15% больных ХП [2, 4, 5]. Средний уровень летальности при ХП — 11,9%; при этом после первичной постановки диагноза частота летального исхода составляет около 20% в течение первых 10 лет болезни и свыше 50% через 20 лет. Согласно статистике, 15-20% пациентов погибают от осложнений, которые возникают во время обострений ХП, другие — вследствие вторичных нарушений процесса пищеварения и инфекционных осложнений [4, 5, 6, 7, 8, 9].

Диагностика и лечение ХП, несмотря на развитие современных медицинских технологий и наличие международных рекомендаций, остаются сложными [10, 11], особенно принимая во внимание фактор коморбидности. Нередко в качестве сопутствующей патологии у пациентов с ХП имеют место хронические заболевания органов дыхания и, в частности, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которой, согласно данным GOLD 2021, страдают около 384 млн человек во всем мире. При этом нередко официальная статистика во многих странах на порядок ниже реальных показателей, т. к. представляемые сведения основаны, главным образом, на учете именно клинически выраженных стадий ХОБЛ и не учитывают лиц с минимальными проявлениями заболевания, не обращающихся за медицинской помощью. В частности, в Российской Федерации, по данным Министерства здравоохранения и социального развития, распространенность ХОБЛ составляет 1,7% (около 2,4 млн человек), в то время как фактическое число больных может превышать 11 млн человек [12]. Сочетание ХП и ХОБЛ вносит определенные девиации в клиническую картину, что с точки зрения синтропических, интерференционных модификаций и транснозологических, транссиндромальных механизмов усугубляет течение данных заболеваний [13, 14].

Цели работы:

Исследовать частоту встречаемости синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) при ХП на фоне ХОБЛ.

Оценить выраженность эндогенной интоксикации при сочетанных заболеваниях.

Изучить цитокиновый профиль крови при комбинации ХП и ХОБЛ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 128 больных ХП в стадии обострения на фоне ХОБЛ в стадии нерезкого обострения. Обследование и лечение пациентов проводилось в гастроэнтерологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения, которое является клинической базой кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». В соответствии с МКБ 10-го пересмотра, ХП имеет шифр К86.1, ХОБЛ — J41.0.

Среди обследованных нами пациентов преобладали больные с алкогольной этиологией ХП, что является одной из причин, почему количество мужчин, включенных в исследование, составило 72 человека (56,2%), в то время как женщин было лишь 56 человек (43,8%). Действительно, среди пациентов с алкогольной этиологией ХП (75 человек) оказалось 63 мужчины и 12 женщин, что составило соответственно 84,0% и 16,0% от всех случаев наблюдаемого алкогольного ХП. Среди больных с билиарной этиологией панкреатита (53 пациента) было 44 женщины (83,0%) и 9 мужчин (17,0%). Вторая причина, по которой в нашем исследовании преобладают пациенты мужского пола — более высокая распространенность ХОБЛ среди мужчин. Средний возраст больных составил от 36 до 70 лет. Давность ХП — от 5 до 16 лет, ХОБЛ – от 4 до 15 лет.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц, в т. ч. 12 мужчин (40,0%) и 18 женщин (60,0%), возраст которых составил от 30 до 65 лет. Распределение практически здоровых по полу и возрасту соответствовало этому распределению среди больных.

У всех пациентов были подробно проанализированы жалобы, анамнез заболевания и жизни, проведено объективное и лабораторно-инструментальное обследование. Выраженность субъективных признаков и пальпаторной болезненности до и после лечения оценивалась с помощью показателя средней степени тяжести (ССТ) [15, 16]. При этом использовалась полуколичественная шкала, согласно которой: 0 баллов — проявления отсутствуют; 1 балл — проявления минимальные; 2 балла — проявления умеренные; 3 балла — проявления выраженные либо очень выраженные. С учетом данной шкалы производилось вычисление ССТ различных клинических проявлений по формуле: ССТ = (a + 2b + 3c) / (a + b + c + d), где a — количество пациентов с выраженностью симптомов в 1 балл; b — количество пациентов с выраженностью симптомов в 2 балла; c — количество пациентов с выраженностью

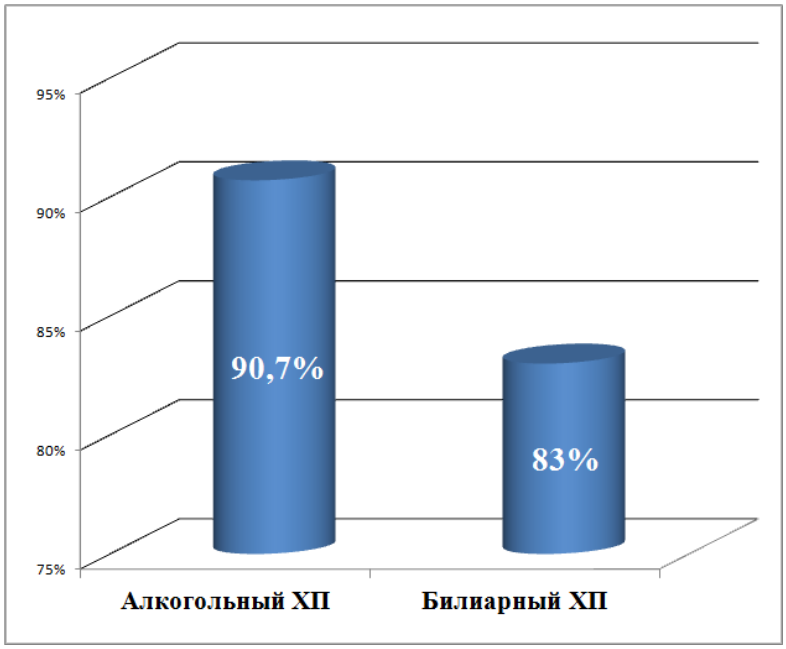

Рис. 1. Частота выявления СИБР по результатам водородного дыхательного теста у больных ХП различной этиологии в сочетании с ХОБЛ

симптомов в 3 балла; d — количество пациентов, у которых симптомы отсутствуют.

Для диагностики СИБР в тонкой кишке применялся водородный дыхательный тест (Микро Н2-анализатор; Микро Медикал Лимитед, Великобритания). Согласно методике, пациенты принимали 10 г лактулозы утром натощак после предварительной обработки полости рта раствором антисептика. Вначале мы получали исходный образец выдыхаемого воздуха, затем осуществлялось количественное измерение водорода в течение 1,5 часов: на 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 и 180-й минуте [17].

Определение уровня средних молекул (СМ) в крови с целью оценки выраженности метаболической интоксикации [18] осуществляли спектрофотометрическим методом [19]. В контрольной группе уровень СМ составил 0,52 ± 0,02 г/л.

Уровень интерлейкинов — ИЛ-4 и ИЛ-8 в крови оценивали с помощью наборов Cytimmune (США). Принцип метода заключается в иммуноферментном анализе, с помощью которого определяли свободные формы ИЛ-4, ИЛ-8. Для связывания человеческих ИЛ-4, ИЛ-8 в образце использовали поликлональные антитела кролика к человеческим ИЛ-4, ИЛ-8. Эти же поликлональные антитела кролика применяли для определения уже связанных ИЛ-4, ИЛ-8. Для визуализации результатов использовали конъюгат — стрептавидин-щелочную фосфатазу, и последующую реакцию с хромагеном. Количество ИЛ-4, ИЛ-8 в образце устанавливали при сравнении со стандартной кривой, отражающей прямую зависимость оптической плотности образца от концентрации цитокина в нем. Т. е., чем выше оптическая плотность, тем больше содержание ИЛ-4, ИЛ-8 в образце. У здоровых показатели ИЛ-4 в крови составили 16,3 ± 0,7 пг/мл, а ИЛ-8-24,8 ± 1,1 пг/мл [20].

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на компьютере IBM PC Pentium III с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel. Вычислялись средняя величина (M) и ее ошибка (m). Достоверность полученных данных оценивалась с помощью критерия Стьюдента, с учетом которого вероятность (p) составляла не менее чем 95%. Для выявления однородных групп по определенным признакам применяли кластерный анализ. При изучении взаимосвязи между двумя выборками для оценки степени ее силы рассчитывали коэффициенты линейной (r) и нелинейной (ŋ) корреляции [15, 16].

Результаты и обсуждение

С помощью водородного дыхательного теста с лактулозой СИБР был диагностирован у 112 (87,5%) пациентов. Несколько чаще СИБР наблюдался у больных с алкогольным ХП — у 68 (90, 7%) пациентов, у больных с билиарным ХП он встречался реже — у 44 (83,0%) пациентов (рисунок 1). Это, возможно, связано с наличием алкогольного энтерита у части больных, а также с более выраженной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы при алкогольном ХП. Действительно, при сниженных результатах фекального эластазного теста частота СИБР составляла 93,9% (у 62 из 66 больных).

Уровень ИЛ-4 и ИЛ-8 в крови обследованных больных был резко повышен —до 112,3 ± 2,2 пг/мл и до 125,2 ± 2,6 пг/мл, соответственно (в обоих случаях по сравнению с нормой $p<0,05$). Т. е. уро-

вень ИЛ-4 у обследованных пациентов повышен в 6,90 раза, а ИЛ-8 — в 5,05 раза. Учитывая, что цитокиновый профиль крови является отражением активности воспаления, изменения их содержания в крови отражают степень активности сочетанных заболеваний. При оценке наличия и выраженности синдрома метаболической интоксикации (СМИ) у обследованных больных мы нашли существенное повышение содержания СМ в крови при сочетанной патологии. СМИ — это патологическое состояние, связанное с накоплением в организме как естественных метаболитов, так и продуктов измененного (патологического) метаболизма, обусловленного нарушением обменных процессов, интенсивным распадом белков, активацией процессов ПОЛ на фоне истощения антиоксидантного потенциала крови, переключением энергетического метаболизма на менее эффективный путь анаэробного гликолиза [18].

Вероятно, рост уровня СМ в крови при сочетанной патологии связан с циркуляцией повышенной концентрации биологически активных веществ, пептидов, продуктов жизнедеятельности кишечных бактерий (мы выявили высокую частоту СИБР — см. выше), а также с увеличением проницаемости кишечной стенки и возможностью транслокации продуктов жизнедеятельности бактерий и самих микроорганизмов [21, 22], «обломков» разрушенных клеток. Нам удалось доказать наличие связи между выраженностью СМИ и феноменом «уклонения» ферментов в кровь. В частности, мы нашли положительную корреляцию между уровнем СМ и активностью панкреатической изоамилазы в крови (r = + 0,46). Связь между выраженностью СМИ и степенью «уклонения» других ферментов в кровь был слабее. На тяжесть СМИ влияла также степень внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, что было подтверждено обратной корреляцией между показателями СМ в крови и результатами фекального эластазного теста (r = – 0,48). Наличие и выраженность СМИ влияли и на клинические проявления сочетанных заболеваний. Так, имела место корреляционная зависимость между уровнем СМИ в крови и ССТ клинических проявлений интоксикации (η = + 0,55), ССТ астено-невротического синдрома (η = + 0,39).

Выводы

При выполнении водородного дыхательного теста СИБР диагностирован в 83,0% случаев билиарного ХП и в 90,7% случаев алкогольного ХП на фоне ХОБЛ.

У больных с сочетанными заболеваниями существенно повышены уровни нитратов/нитритов, ИЛ-4 и ИЛ-8, а также СМ в крови. Особенно высоким был уровень СМ крови при алкогольном ХП в сочетании с ХОБЛ.

Наличие и выраженность СИБР, воспалительного и интоксикационного синдромов следует учитывать при разработке тактики лечения больных с сочетанием ХП и ХОБЛ.

Литература

1. *Ивашкин В. Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1993; 1:4-12.*

2. *Охлобыстин А. В., Кучерявый Ю. А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 23(1):66-87.*

3. *Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Заместительная ферментная терапия экзокринной панкреатической недостаточности различными препаратами панкреатина: ретроспективное фармако-экономическое исследование. Фарматека. 2010; 10:68-75.*

4. *Jupp J., Fine D., Johnson C.D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2010, 24(3):219-231.*

5. *Shimizu K., Shiratori K. [Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms]. Nihon Naika Gakkai zasshi. The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine. 2010; 99(1):36-40.*

6. *DiMagno M.J., DiMagno E.P. Chronic pancreatitis. Curr. Opin. Gastroenterol. 2010; 26(5):490-498.*

7. *Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2008; 22(1):45-63.*

8. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(2):72-100. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100.*

9. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 4:70-97.*

10. *Lohr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterology Journal. 2017; 5(2):153-199. doi:10.1177/2050640616684695.*

11. *Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E. et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. The American Journal of Gastroenterology. 2020; 115 (3):322-339.*

12. *Постникова Л.Б., Костров В.А., Болдина М.В. и др. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре (Нижний Новгород). Пульмонология. 2011; 2:5-8. doi:10.18093/0869-0189-2011-0-2-5-8.*

13. *Железнякова Н. М., Пасиешвили Т.М. Хронический панкреатит и хроническая обструктивная болезнь легких: клинические аспекты коморбидности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 6(130):28-32.*

14. *Христич Т.Н., Гонцарюк Д.А. Патогенетические аспекты коморбидности хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких. Гастроэнтерология. 2019; 53(1):54-61. doi:10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459.*

15. *Лапач С. Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2000. 320 с.*

16. *Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Хоменко В.Н. и др. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакица Е.К., 2006. 214с.*

17. *Парфенов А. И. Энтерология: рук. для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ООО «Мед. информ. агентство», 2009. 880 с.*

18. *Громашевская Л. Л. «Средние молекулы» как один из показателей «ме-таболической интоксикации» в организме. Лаб. диагност. 1997; 1:11-16.*

19. *Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. и др. Способ определения средних молекул. Лаб. дело. 1991; 10:13-18.*

20. *Чуклин С.Н., Переяслов А.А. Интерлейкины. Львов: Лига-Пресс, 2005. 481 с.*

21. *Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Лукашевич Г.М. и др. Кишечная микробиота и заболевания поджелудочной железы. Вестник Клуба панкреатологов. 2019; 4:17-29.*

22. *Loguericio C. Gut Microbiota and Gastrointestinal Tract, Liver and Pancreas: from Phisiology to Pathology. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2018. 123 p.*

Оригинальные исследования

Функциональное состояние поджелудочной железы у пациентов с сочетанием хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких

Т.В. Закомолдина

Functional state of the pancreas in patients with a combination of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease

T.V. Zakomoldina

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, г. Донецк

Ключевые слова: хронический панкреатит, хроническая обструктивная болезнь легких, панкреатические ферменты в крови и моче, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, фекальная эластаза-1

Резюме

Функциональное состояние поджелудочной железы у пациентов с сочетанием хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких

Т.В. Закомолдина

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, г. Донецк

Нередкое сочетание хронического панкреатита (ХП) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) связано не только с широкой распространенностью этих заболеваний, но и с наличием общих звеньев патогенеза.

Цель исследования: оценить функциональное состояние поджелудочной железы (ПЖ) у больных с сочетанием ХП и ХОБЛ.

Материал и методы. Обследованы 128 больных ХП в стадии обострения на фоне ХОБЛ в стадии нерезкого обострения. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц. Для оценки состояния внешнесекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) изучали активность α-амилазы крови и мочи, панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) крови и мочи, липазы крови; оценивали дебиты уроамилазы — D1 (базальный), D2 (через 30 минут после приема стандартного завтрака), D3 (через 60 минут после приема того же завтрака); рассчитывали коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина — К1 (через 30 минут после приема стандартного завтрака) и К2 (через 60 минут после приема того же завтрака). Кроме того, изучали данные копроскопии, показатели фекальной панкреатической эластазы-1. Эндокринную функцию ПЖ оценивали посредством определения уровня глюкозы и иммунореактивного инсулина в крови.

***Закомолдина Татьяна Владимировна** — врач-ординатор пульмонологического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения, г. Донецк, 283099, пр. Ильича, 14. E-mail: zaktanya1981@icloud.com*

Результаты. Активность α-амилазы крови и мочи, а также активность липазы до приема стандартного завтрака у обследованных больных не имели достоверных отличий от показателей контрольной группы. Активность Р-изоамилазы крови и мочи натощак у больных с сочетанной патологией была достоверно выше.

Базальный дебит уроамилазы (Д1) у пациентов с сочетанием ХП и ХОБЛ оказался нормальным. Дебит уроамилазы через 30 минут после приема стандартного завтрака (Д2) и коэффициент индукции эндогенного панкреозимина через 30 минут после пищевой нагрузки (К1) был достоверно выше у больных по сравнению с группой контроля. В то же время, Д3 и К2, т. е. дебит уроамилазы и коэффициент индукции панкреозимина через 60 минут после приема стандартного завтрака, у больных имели лишь недостоверную тенденцию к увеличению по сравнению с практически здоровыми. Данные копроскопии позволили выявить минимальную стеаторею у 8 (6,3%) больных, у которых были жалобы, характерные для внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Амилорея имела место у 7 (5,5%) больных, креаторея — у 4 (3,1%) больных. Снижение показателей фекального эластазного теста наблюдалось у 66 (51,6%) больных, у остальных пациентов по результатам изучения фекальной панкреатической эластазы-1 внешнесекреторная функция ПЖ оставалась нормальной. Уровень глюкозы и содержание иммунореактивного инсулина в крови не были достоверно изменены.

Выводы. Для больных с сочетанной патологией характерно «уклонение» в кровь панкреатоспецифического фермента (Р-изоамилазы), сохранение нормальных соотношений между дебитами уроамилазы и коэффициентами индукции эндогенного панкреозимина после пищевой стимуляции. Стеаторея имеет место только в 6,3% случаев, снижение показателей фекального эластазного теста — в 51,6% случаев. Показатели эндокринной функции ПЖ достоверно не изменены.

Ключевые слова: хронический панкреатит, хроническая обструктивная болезнь легких, панкреатические ферменты в крови и моче, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, фекальная эластаза-1

Abstract

Functional state of the pancreas in patients with a combination of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease

T.V. Zakomoldina

The frequent combination of chronic pancreatitis (CP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated not only with the widespread prevalence of these diseases, but also with the presence of common links in pathogenesis.

Objective: to assess the functional state of the pancreas (RV) in patients with a combination of CP and COPD.

Materials and methods. We examined 128 patients with CP in the stage of exacerbation in combination with COPD in the stage of mild exacerbation. The control group included 30 apparently healthy individuals. To assess the state of the exocrine function of the pancreas, the activity of blood and urine α-amylase, pancreatic isoamylase (P-isoamylase) of blood and urine, blood lipase were studied; the rates of uroamylase were assessed — D1 (basal), D2 (30 minutes after taking a standard breakfast), D3 (60 minutes after taking the same breakfast); the induction coefficients of endogenous pancreosimin were calculated — K1 (30 minutes after taking a standard breakfast) and K2 (60 minutes after taking the same breakfast). In addition, coproscopy was performed, the parameters of fecal pancreatic elastase-1 were studied. Blood glucose and immunoreactive insulin levels were not significantly altered.

Results. The activity of α-amylase of blood and urine, as well as the activity of lipase before taking a standard breakfast in the examined patients did not differ significantly from those of the control group. Fasting blood and urine P-isoamylase activity in patients with combined pathology was significantly higher. According to the results of coproscopy, minimal steatorrhea was detected in 8 (6,3%) patients who had complaints typical for exocrine pancreatic insufficiency. Amilorrhea occurred in 7 (5,5%) patients, creatorrhea — in 4 (3,1%) patients. A decrease in fecal elastase test indicators was observed in 66 (51,6%) patients, in the remaining 62 (48.4%) patients, according to the results of the study of fecal pancreatic elastase-1, the exocrine pancreatic function remained normal. The indicators of the endocrine function of the pancreas were not significantly changed.

Conclusions. Patients with combined pathology are characterized by «evasion» of pancreatic-specific enzyme (P-isoamylase) into the blood, maintaining normal ratios between uroamylase flow rates and induction coefficients of endogenous pancreosimin after food stimulation. Steatorrhea occurs only in 6,3% of cases, a decrease in fecal elastase test indicators — in 51,6% of cases. Indicators of the endocrine function of the pancreas have not been reliably changed.

Key words: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, pancreatic enzymes in blood and urine, exocrine pancreatic insufficiency, fecal elastase-1

Недостаточная эффективность диагностики и лечения хронического панкреатита (ХП) связана с рядом объективных и субъективных причин [1, 2], одной из которых являются недостаточные знания о патогенезе заболевания, особенно при его сочетании с другой соматической патологией, в частности, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Достаточно часто встречающаяся на практике коморбидность ХОБЛ и ХП объясняется не только распространенностью этих заболеваний, но и общими звеньями их патогенеза (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, оксидативный стресс, цитокиновый дисбаланс, эндогенная интоксикация и др.) [3, 4, 5].

Цель исследования

Оценить функциональное состояние поджелудочной железы (ПЖ) у пациентов с сочетанием ХП и ХОБЛ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 128 больных ХП в стадии обострения на фоне ХОБЛ в стадии нерезкого обострения. Обследование и лечение пациентов проводилось в гастроэнтерологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения, которое является клинической базой кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». В соответствии с МКБ 10-го пересмотра, ХП имеет шифр К86.1, ХОБЛ — J41.0.

Среди обследованных нами пациентов преобладали больные с алкогольной этиологией ХП, что является одной из причин, почему количество мужчин, включенных в исследование, составило 72 человека (56,2%), в то время как женщин было лишь 56 человек (43,8%). Действительно, среди пациентов с алкогольным ХП, общее число которых составило 75 человек, оказалось 63 мужчины и 12 женщин — соответственно 84,0% и 16,0% от всех случаев наблюдаемого алкогольного ХП. Среди больных с билиарной этиологией панкреатита (53 пациента) было 44 женщины (83,0%) и 9 мужчин (17,0%). Средний возраст обследованных пациентов составил от 36 до 70 лет. Давность ХП — от 5 до 16 лет, ХОБЛ – от 4 до 15 лет.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц, в т. ч. 12 мужчин (40,0%) и 18 женщин (60,0%), возраст которых составил от 30 до 65 лет. Распределение практически здоровых по полу и возрасту соответствовало этому распределению среди больных.

Для оценки состояния внешнесекреторной функции ПЖ и выявления феномена «уклонения» ферментов в кровь изучали активность α-амилазы крови и мочи, панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) крови и мочи, липазы крови, а также оценивали дебиты уроамилазы — D1 (базальный), D2 и D3 (через 30 и 60 минут после приема стандартного завтрака, соответственно), рассчитывали коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина — К1 и К2 (через 30 и 60 минут после приема стандартного завтрака, соответственно). Стандартный завтрак состоял из 100 г творога, 100 г белого хлеба, 20 г сливочного масла, 200 мл чая с 5 г сахара [6]. Кроме того, изучали данные копроскопии и показатели фекальной панкреатической эластазы-1 [7, 8].

Все биохимические исследования проводили на анализаторе Vitalab Flexor-2000 (Нидерланды): для оценки активности α-амилазы и Р-изоамилазы в крови и в моче использовали наборы фирмы Lachema (Чехия), для изучения активности липазы в крови — наборы фирмы Sentinell (Италия). Содержание панкреатической эластазы-1 в кале изучали при помощи иммуноферментного анализатора Sanofi (Франция) с использованием наборов фирмы Schebo (Германия) [9].

Эндокринную функцию ПЖ оценивали посредством определения уровня глюкозы и иммунореактивного инсулина в крови. Для последнего исследования применяли наборы производства «ИБОХ» (Беларусь), счетчик гамма-импульсов «Гамма-800» (Медаппаратура, Украина) [10].

Результаты

Анализ результатов беззондовых методов исследования функционального состояния ПЖ представлен в таблице 1.

Активность α-амилазы крови и мочи, а также активность липазы до приема стандартного завтрака у обследованных больных не имели достоверных отличий от показателей контрольной группы. Действительно, по данным литературы, активность α-амилазы в крови и в моче имеет достаточную чувствительность при остром панкреатите, а при ХП показатели, как правило, остаются в пределах нормы [9]. Активность Р-изоамилазы крови и мочи натощак у пациентов с сочетанной патологией была достоверно повышена. Вероятно, такое отличие между диагностической информативностью показателей α-амилазы и Р-изоамилазы можно объяснить тем, что панкреатическая изоформа амилазы синтезируется только ПЖ, и изменения ее активности в биологических жидкостях могут быть связаны исключительно с патологией ПЖ [11].

Базальный дебит уроамилазы (Д1) у больных оказался нормальным, а дебит уроамилазы через 30 минут после приема стандартного завтрака (Д2) у больных был достоверно выше, чем у практически здоровых. Т. к. коэффициент индукции эндогенного панкреозимина через 30 минут после пищевой нагрузки рассчитывается с использованием показателей Д1 и Д2, то и К1 оказался также существен-

Табл. 1

Результаты беззондовых методов изучения внешнесекреторной функции ПЖ

Показатели	Больные		Здоровые	
	n	M±m	n	M±m
α-амилаза крови, мккат/л	128	1,99±0,45	30	1,16±0,45
α-амилаза мочи, мккат/л	128	6,63 ±0,51	30	5,08±0,68
Р-изоамилаза крови, мккат/л	128	1,76±0,12*	30	0,71±0,12
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	128	6,57±0,31*	30	3,09±0,42
Дебиты уроамилазы, мккат/л: Д1 Д2 Д3	128	 26,82±1,72 55,36±3,56* 37,42±5,53	30	 24,63±1,98 33,82±4,96 31,99±5,32
Коэффициенты индукции панкреозимина: К1 К2	128	 2,06±0,12* 1,40±0,26	30	 1,36±0,09 1,31±0,07
Липаза крови, Ед/л	128	31,0±6,2	30	24,0±8,0
Инсулин сыворотки крови, мкед/мл	128	14,3±1,7	30	13,4±1,7
Глюкоза крови, ммоль/л	128	5,3±0,06	30	5,1±0,05
Фекальная панкреатическая эластаза-1, мкг/г	128	316,8±14,5	30	423,1±12,4

Примечание: * — разница между показателями больных и здоровых достоверна.

но увеличенным. В то же время, Д3 и К2, т. е. дебит уроамилазы и коэффициент индукции панкреозимина через 60 минут после приема стандартного завтрака имели лишь недостоверную тенденцию к увеличению у пациентов с сочетанием ХП и ХОБЛ по сравнению с контролем. Исходя из полученных результатов у обследованных больных соотношения между Д2 и Д3, К1 и К2 оказались правильными, т. е. Д2>Д3 и К1>К2 (табл. 1). Это косвенно свидетельствует о том, что у больных не было преобладания нарушения оттока панкреатического секрета на уровне вирсунгианова протока, т. к. изменение вышеуказанных соотношений характерно именно для затруднения оттока сока ПЖ на уровне главного протока.

Данные копроскопии на момент госпитализации в стационар позволили выявить минимальную стеаторею только у 8 (6,3%) больных. У тех же пациентов были жалобы, характерные для внешнесекреторной недостаточности ПЖ: похудание, панкреатический стул. Амилорея имела место у 7 (5,5%) больных, креаторея — у 4 (3,1%) больных.

Особое внимание мы уделили анализу результатов фекального эластазного теста, снижение показателей которого нами было отмечено только у 66 (51,6%) пациентов. У остальных 62 (48,4%) больных по результатам изучения фекальной панкреатической эластазы-1 внешнесекреторная функция ПЖ оставалась нормальной. Среди пациентов со снижением показателей фекального эластазного теста легкая панкреатическая недостаточность имела место у 47 (36,7%) больных, умеренная — у 12 (9,4%) больных, тяжелая — у 7 (5,5%) больных. Т. о. у обследованных пациентов экзокринная функция ПЖ страдала только в половине случаев.

Показатели эндокринной функции ПЖ не были достоверно изменены (ни уровень глюкозы, ни содержание иммунореактивного инсулина в крови) (табл. 1). Вероятно, это связано с тем, что сахарный диабет имел место только у 25 (19,5%) больных, т. е. у меньшей части обследованных пациентов.

Выводы

Для пациентов с сочетанной патологией характерно «уклонение» в кровь панкреатоспецифического фермента (Р-изоамилазы), сохранение нормальных соотношений между дебитами уроамилазы и коэффициентами индукции эндогенного панкреозимина после пищевой стимуляции. Стеаторея была отмечена только в 6,3% случаев; снижение показателей фекального эластазного теста — в 51,6% случаев, при этом тяжелая панкреатическая недостаточность по данным этого теста наблюдалась только в 5,5% случаев.

Литература

1. *Issa Y., van Santvoort H.C., van Dieren S. et al. Diagnosing Chronic Pancreatitis: Comparison and Evaluation of Different Diagnostic Tools. Pancreas. 2017; 46(9):1158-1164. doi: 10.1097/MPA.0000000000000903.*
2. *Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Лукашевич Г.М. и др. Новости европейской панкреатологии (по материалам 51-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов). Вестник Клуба панкреатологов. 2019; 4:6-16.*
3. *Железнякова Н. М., Пасиешвили Т.М. Хронический панкреатит и хроническая обструктивная болезнь легких: клинические аспекты коморбидности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 6(130):28-32.*
4. *Христич Т.Н., Гонцарюк Д.А. Патогенетические аспекты комор-*

бидности хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких. Гастроэнтерология. 2019; 53(1):54-61. doi:10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459.

5. Logueric C. Gut Microbiota and Gastrointestinal Tract, Liver and Pancreas: from Phisiology to Pathology. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2018. 123 p.

6. Беззондовые методы исследования функционального состояния органов пищеварения: метод. рекомендации. Лендьел М.Ф., Желтвай В.В., Киртич А.П. и др. Ужгород, 1985. 16 с.

7. Cartmell M.T., Kingsnorth A.N., O'Reilly D.A. et al. Faecal elastase 1 measurement in chronic pancreatitis. Clin. Chem. Lab. Med. 2005; 43(1): 97-98.

8. Dumasy V., Delhaye M., Cotton F. et al. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. Am. J. Gastroenterol. 2004; 99(7):1350-1354.

9. Beger H.G., Warshaw A.L., Hruban R.H. et al. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.

10. Уманский В.Я., Зяблицев С.В., Чернобривцев П.А. и др. Использование информационной системы «УРАН» для управления качеством лабораторных исследований. Вестн. гигиены и эпидемиологии. 2002; 6(1):87-91.

11. Adams D.B., Cotton P.B, Zyromski N.J. et al. Pancreatitis: medical and surgical management. Chichester: Wiley Blackwell, 2017. 326 p.

Вести с симпозиумов и конференций

Итоги ежегодного XXXI Национального конгресса по болезням органов дыхания

Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, В.В. Килесса, И.Г. Ульченко

Results of the Annual XXVI National Congress on Respiratory Diseases

E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, V.V. Kilessa, I.G. Ulchenko

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

Ключевые слова: конгресс, респираторная медицина, инфекции дыхательных путей, постковидный синдром.

Резюме

Итоги ежегодного XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, В.В. Килесса, И.Г. Ульченко

В статье нашла отражение обширная программа Конгресса, которая включала в себя все аспекты современной респираторной медицины: инфекции дыхательных путей и туберкулез, бронхообструктивные заболевания, интерстициальные болезни легких, генетически детерминированные заболевания. Также освещались проблемы функциональной и лучевой диагностики, коморбидности при ХОБЛ и бронхиальной астмы, легочной гипертензии, педиатрии. Активно обсуждались проблемы ведения пациентов с постковидным синдромом и варианты их реабилитации, а также вопросы вакцинации респираторных инфекций в эпоху пандемии.

Целью конгресса, охватывающей практически все аспекты современной медицины, было повысить квалификацию специалистов, научить их вовремя распознавать легочные патологии на ранних стадиях их развития. Роль ежегодного Конгресса как мероприятия, на котором объединяются навыки и происходит обмен опытом, трудно переоценить: это ощутимый вклад в развитие медицины, возможность для специалистов различных областей обновить свои знания о заболеваниях респираторной системы и расширить свой профессиональный кругозор. XXXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания явился идеальной площадкой не только для представления

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*

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*

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*

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*

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*

клинических рекомендаций и порядка оказания медицинской помощи по отдельным нозологическим единицам заболеваний респираторной системы, но и несомненным стимулом для дальнейшей работы в области улучшения качества оказания медицинской помощи и повышения эффективности существующей системы здравоохранения в целом.

Ключевые слова: конгресс, респираторная медицина, инфекции дыхательных путей, постковидный синдром.

Abstract

Results of the Annual XXVI National Congress on Respiratory Diseases

E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, V.V. Kilessa, I.G. Ulchenko

The article reflects the extensive program of the Congress, which included all aspects of modern respiratory medicine: respiratory tract infections and tuberculosis, bronchial obstructive diseases, interstitial lung diseases, genetically determined diseases. The problems of functional and radiation diagnostics, comorbidity in COPD and bronchial asthma, pulmonary hypertension, pediatrics were also highlighted. The problems of managing patients with postcovid syndrome and options for their rehabilitation were actively discussed, as well as issues of vaccination of respiratory infections in the era of a pandemic.

The purpose of the congress, which covers almost all aspects of modern medicine is to improve the qualifications of specialists, to teach them to recognize pulmonary pathologies in time at the early stages of their development. The role of the Annual Congress as an event where skills are combined and experience is exchanged is difficult to overestimate: it is a tangible contribution to the development of medicine, an opportunity for specialists in various fields to update their knowledge about diseases of the respiratory system and expand their professional horizons. The XXXI National Congress on Respiratory Diseases was an ideal platform not only for presenting clinical recommendations and the procedure for providing medical care for individual nosological units of diseases of the respiratory system, but also an undoubted incentive for further work in improving the quality of medical care and improving the effectiveness of the existing healthcare system as a whole.

Keywords: congress, respiratory medicine, respiratory tract infections, postcovid syndrome.

С 26 по 29 октября 2021 г. в г. Москва проходил XXXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания – одно из наиболее важных и масштабных научных событий в области пульмонологии. Интерстициальные заболевания легких и инфекции дыхательных путей, легочная гипертензия, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), генетически детерминированные болезни, туберкулез, торакальная хирургия, эпидемиология и качество жизни, антитабачные программы – вот далеко не полный перечень научных тем, с которыми встречались участники конгресса. По традиции, в первый день конгресса ведущие специалисты страны проводили 17 школ для практических врачей [1].

Так, школы «Пациент с ХОБЛ – обострение, выписка и ведение в амбулаторных условиях» и «Интерстициальные заболевания лёгких и ХОБЛ – что важно для практикующего врача?» освещали последние изменения в национальных и международных клинических рекомендациях по ХОБЛ, принципы стационарного и амбулаторного ведения больных в условиях пандемии COVID-19, тактику ведения больного на амбулаторном этапе. Также обсуждались особенности дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний лёгких при помощи патоморфологического исследования, использования методов лучевой диагностики, данных лабораторных методов и клинических характеристик пациентов. Были представлены данные реальной клинической практики и клинические особенности пациента с ХОБЛ, которые влияют на выбор терапии и ингаляционного устройства. Целью школы «Пациент с респираторной патологией в практике врача первичного звена» было ознакомление участников конгресса с современными подходами к ведению пациентов с заболеваниями органов дыхания (ХОБЛ, астма, вирусные пневмонии) в условиях пандемии SARS-CoV-2. В школе «Функциональные тесты в пульмонологии в условиях новой реальности» представлены случаи из практики: микст из функциональной и лучевой диагностики, которые познакомили слушателей с функциональными легочными проявлениями у лиц, после перенесенной новой коронавирусной инфекции, при интерстициальных поражениях легких, обструктивных легочных заболеваниях в реальной клинической практике. Для повышения осведомленности и подготовки врачей в вопросах функциональных методов исследования респираторной системы и рассматривались такие вопросы, как: критерии оценки легочных функциональных тестов: должные величины и определение границ нормы; бодиплетизмография в клинической практике; бронхопровокационные тесты в диагностике гиперреактивности дыхательных путей; функциональная диагностика

интерстициальных заболеваний органов дыхания; функциональная диагностика легочной гипертензии; функциональные методы в дифференциальной диагностике одышки. Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) широко распространены в окружающей среде и при условии сниженной иммунологической реактивности человека они вызывают тяжелые заболевания. Повсеместный рост заболеваемости микобактериозами во всем мире требует тщательного изучения этого заболевания для разработки алгоритмов диагностики, лечения и наблюдения за этими больными, поэтому в школе «Нетуберкулезные микобактериозы в клинической практике» представлены результаты оригинальных исследований по проблеме и высказываются точки зрения авторов, не всегда совпадающие с международными рекомендациями. Целью школы «Современное оказание медицинской помощи при никотиновой зависимости в Российской Федерации» было проанализировать политику в области борьбы против табака в Российской Федерации, проводимую в последние годы; были представлены текущие нормативные документы, регламентирующие оборот табачной и никотинсодержащей продукции в Российской Федерации; обсуждались современные подходы к организации профилактической и медицинской помощи по никотиновой зависимости, а также клинические рекомендации по лечению никотиновой зависимости, утвержденные Министерством здравоохранения РФ. Школа «Актуальные вопросы экспертизы трудоспособности в работе врача пульмонолога в период пандемии COVID-19» освещала проблемы определения временной и стойкой утраты трудоспособности у больных, перенесших COVID-19, вопросы диспансеризации и диспансерного наблюдения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Рассматривались возможные последствия перенесенного заболевания и их влияние на временную и стойкую утрату трудоспособности, проблемы оценки состояния здоровья лиц, страдающих респираторной патологией при прохождении военно-врачебной комиссии перед призывом их на военную службу. Проведен анализ наиболее часто возникающих ошибок при проведении экспертизы трудоспособности у лиц, страдающих болезнями органов дыхания. Обсуждались вопросы качества оказания медицинской помощи при различных нозологиях болезней органов дыхания.

Несколько симпозиумов были посвящены вопросам вакцинации против респираторных патогенов в период пандемии коронавирусной инфекции. В настоящее время в отсутствие вакцин единственным вариантом противодействия остаются индивидуальные способности организма к нейтрализации чужеродного агента, когда исход борьбы находится в прямой зависимости от патогенности возбудителя инфекции и состояния иммунной системы индивидуума. Химиопрофилактика, рекомендуемая против новой коронавирусной инфекции, направлена на временное, неспецифическое повышение сопротивляемости организма к респираторным инфекциям, в том числе к SARS-CoV-2, и только вакцинация способна формировать специфический иммунный ответ. Массовое применение вакцин против нового коронавируса поможет создать популяционный иммунитет и защитить население от инфекции. Пневмококковая инфекция является одной из наиболее часто встречаемых у людей старшего возраста и у лиц, имеющих сопутствующие заболевания. Она может протекать особенно тяжело на фоне или после перенесенных вирусных заболеваний, в первую очередь гриппа. В связи с этим вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа предусмотрена в «Руководстве по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ». Следует отметить, что в такой вакцинации нуждаются все люди, имеющие отклонения в состоянии здоровья, вне зависимости от возраста, но особенно лица мужского пола, поскольку они наиболее восприимчивы к высокоинвазивным инфекциям и к высокой степени колонизации теми серотипами пневмококка, для которых характерны тяжелое течение и летальные исходы. Тем более, по результатам целого ряда наблюдений из разных стран, инфекции SARS-CoV-2 чаще всего подвергаются мальчики и мужчины. В группе риска по инфицированию гриппом были и остаются пожилые люди, пациенты с нарушениями в состоянии здоровья, беременные, дети раннего возраста, то есть лица со сниженной иммунной защитой. В период эпидемий гриппа риск смерти среди пациентов с хроническими болезнями легких возрастает в 120 раз, а при сочетании сердечно-сосудистой патологии с заболеваниями органов дыхания — более чем в 400 раз. Даже при благоприятном течении гриппа у переболевшего в течение 2-4 недель сохраняется риск возникновения осложнений, связанных с поствирусной супрессией иммунной системы, и, как следствие, повторного развития инфекционного процесса или обострения сопутствующего заболевания, исход которых непредсказуем. Вакцинация указанных групп, в том числе медицинского персонала и их семей, является одним из методов продления здоровой жизни не менее чем на год [2].

Конгресс познакомил пульмонологов и врачей других специальностей с первым опытом реабилитации и наблюдения пациентов с COVID-19.

В Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10) внесены изменения, связанные с COVID-19. Появился отдельный код для описания постковидного синдрома. Он был включен по инициативе российских терапевтов.

Код U08.9 — Личный анамнез COVID-19 неуточненный. Этот дополнительный код используется для записи более раннего эпизода COVID-19, подтвержденного или вероятного, который влияет на состояние здоровья человека.

Код U09.9 — Состояние после COVID-19. Этот код позволяет установить связь с COVID-19. Его нельзя использовать в случаях, когда COVID-19 все еще при-

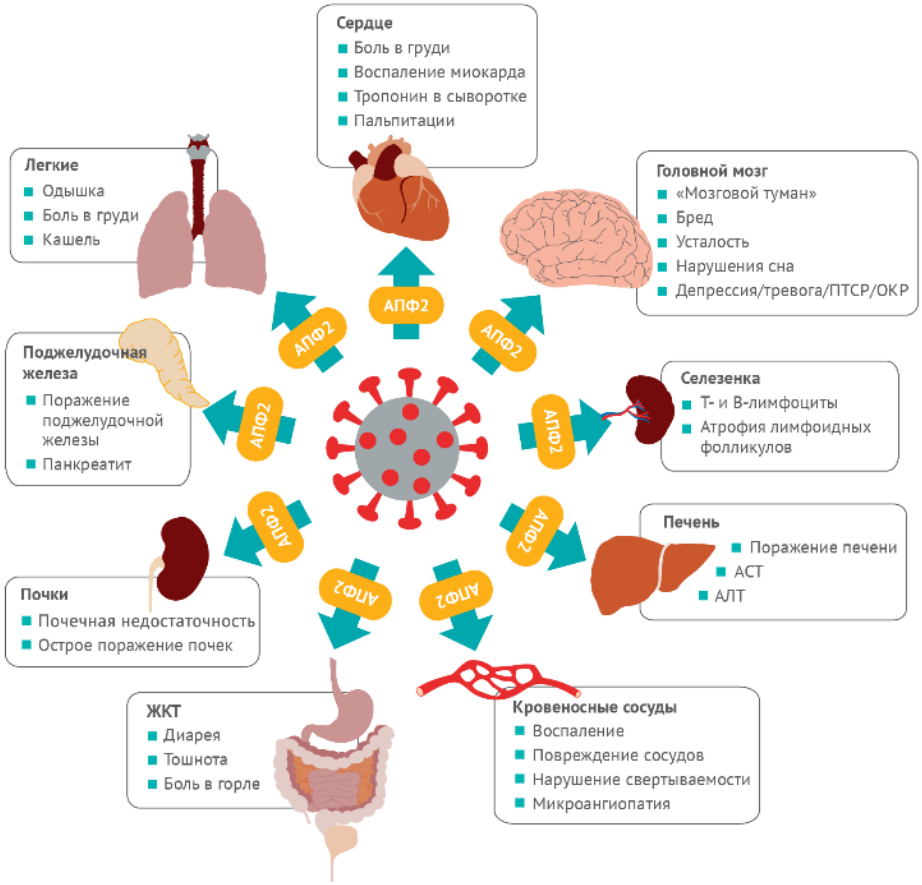

Рис. 1 Мультиорганные осложнения при COVID-19 и постковидном синдроме

сутствует. Кроме того, в МКБ появились отдельные коды для описания мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19. Добавлен детский воспалительный мультисистемный синдром (PIMS) с COVID-19, а также синдром Кавасаки, ассоциированный во времени с COVID-19.

Признаки постковидного синдрома можно разделить на несколько групп. К основным признакам нарушения общего самочувствия после коронавируса относятся приступы слабости. Слабость может быть настолько выраженной, что человек в течение нескольких недель вынужден соблюдать постельный режим; наблюдается резкое снижение толерантности к физической нагрузке. Даже небольшая активность приводит к полному истощению физических сил, нарушению ритмов жизнедеятельности. Могут развиваться бессонница, избыточная сонливость, инверсия сна (бодрствование ночью, сон днем); боли в мышцах. При коронавирусной инфекции любой формы всегда идет значительное снижение белковой массы, что отрицательно влияет на состояние мышц. Основными направлениями в реабилитации пациентов с COVID-19 являются:

- Реабилитация респираторной функции;
- Реабилитация мышечной функции;
- Реабилитация неврологических, психологических и когнитивных
- функций;
- Нутритивная реабилитация;
- Реабилитация коморбидных расстройств;
- Медикаментозная реабилитация (профилактика поздних тромбозов и тромбоэмболий, ускорение разрешения консолидатов в легких). Коррекция нарушений сна. Преодоление стресса, беспокойства или депрессии.

Профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования ЮУГМУ Минздрава РФ, главный внештатный пульмонолог УрФО Галина Игнатова рассказала о методиках и важности реабилитации при постковидном синдроме: постковидный синдром – это последствия перенесенного COVID-19. Наиболее заметные симптомы проявляются примерно у 20% пациентов, длятся они более 12 недель, а в 2% случаев и дольше. Происходит это волнообразно – симптомы то стихают, то возникают вновь. Прежде всего, это слабость и интенсивная одышка. Также пациенты жалуются на головные боли и боли в мышцах и суставах. При остром течении заболевания может не полностью восстановиться обоняние. Встречаются потеря волос, кожные реакции, скачки давления, тахикардия. Некоторых беспокоит потеря памяти и «туман в голове».

У каждого последствия индивидуальны, но 55% пациентов выходят из стационара, имея нарушения функции легких. У многих развивается фиброз легких, чаще всего – после тяжелого течения болезни. Проявляется это одышкой, которая увеличивается даже при небольшой физической нагрузке. Постковидные изменения могут привести к разви-

тию дыхательной недостаточности, которая требует лечения. Пациентам с признаками физиологического и функционального дефицита легких после выписки из стационара, порой, приходится пользоваться концентраторами кислорода. Развитию фиброза способствуют сопутствующие заболевания печени, сердца и легких, диабет и т.д. Предрасположенность к нему имеют и пациенты старше 65 лет. С точки зрения врача, каждый переболевший COVID-19 должен пройти реабилитацию. Это особенно касается пожилых людей. Реабилитация помогает восстанавливать функцию легких, чтобы не осталось остаточных изменений, а надолго они сохраняются только у единичных пациентов, мы рекомендуем повторить курс реабилитации через 3-6 месяцев. Что касается программ, то COVID-19 нам знаком всего полтора года. Мы следуем временным методическим рекомендациям Минздрава РФ, которые регулярно обновляются. Первое в реабилитации – это улучшение вентиляции легких, второе – нутритивная поддержка (клиническое питание – прим. ред.), потому что почти все пациенты сильно худеют. Третье – повышение общей физической выносливости. Очень важно, чтобы пациент не лежал постоянно в кровати, но и двигаться он должен под наблюдением врача. Обычно ему дают задание – пройти сегодня столько-то метров. Для каждого разрабатывается своя программа [3].

В рамках симпозиума «Возможности лечения пациентов с признаками физиологического и функционального дефицита легких после перенесенного COVID-19» выступил иммунолог отделения инфекционных заболеваний при медицинском факультете Стэнфордского университета, доцент, Пол Боллики. Он поделился первыми клиническими наработками, которые открывают новые возможности для терапии пациентов с COVID-19.

Мишенью для терапии может быть гиалуроновая кислота, которая является доминирующим компонентом в составе дыхательных выделений у пациентов с COVID-19 и может провоцировать отек и воспаление, ухудшение насыщения крови кислородом и негативно влиять на функцию легких. «Мы провели исследования в нашем учреждении, в ходе которого изучали слизистое содержимое дыхательных путей у пациентов с коронавирусом, которые находились на ИВЛ. Мы посмотрели данные образцы на вязкость, – говорит Пол Боллики. – Густые и вязкие выделения соответствовали тем, что наблюдаются при остром респираторном дистресс-синдроме (тип дыхательной недостаточности, характеризующийся быстрым началом широкого воспалительного процесса в легких)».

Исследования показали, что гиалуроновая кислота является основным компонентом бронхолегочного отделяемого у пациентов с коронавирусной инфекцией, у которых наблюдается очень густая и вязкая мокрота, воспаление и отек ткани легкого. Примерно такое же количество гиалуроновой кислоты наблюдается у пациентов с муковисцидозом.

На данный момент проводятся клинические исследования, направленные на установление возможности и эффективности применения таких методов для терапии пациентов с COVID-19. Таргетирование гиалуроновой кислоты может быть многообещающей терапевтической стратегией при борьбе с данным заболеванием.

Слова американского коллеги подтвердила Галина Игнатова, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-пульмонолог УрФО.

«Действительно, согласно опубликованным данным, в респираторных секретах у инфицированных с COVID-19 может наблюдаться фактически десятикратное увеличение концентрации гиалуроновой кислоты по сравнению со здоровыми людьми, – рассказала эксперт, — поэтому с точки зрения пульмонологии удаление гиалуроновой кислоты может представлять одну из основных задач для **врача** при лечении пациентов с COVID-19» [4].

На нескольких школах, секциях и симпозиумах обсуждались мировые тенденции ведения пациентов с легочной гипертензией: был представлен обзор современных подходов к ведению пациента с ЛАГ: от диагностики до терапии. Освещались неинвазивные методы в проведении оценки риска у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и новые возможности лекарственной терапии ЛАГ с использованием комбинированной терапии. Также был представлен клинический разбор пациента с ЛАГ: от правильного диагноза к долгосрочному прогнозу. Легочная гипертензия – группа заболеваний, характеризующихся прогрессивным повышением легочного сосудистого сопротивления, что ведет к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти. По разным данным, распространенность легочной гипертензии может достигать 50: 1 000 000 населения. Наиболее подвержены развитию идиопатической легочной гипертензии молодые женщины в возрасте от 20 до 40 лет. У мужчин это заболевание встречается реже. В последние годы изучению этого вопроса уделяется значительное внимание, и проблема своевременной и эффективной диагностики и лечения легочной гипертензии является весьма актуальной. В последние 50 лет в научных и клинических исследованиях широко использовался термин первичная легочная гипертензия. Однако слово «первичная» подразумевает использование термина «вторичная», от которого на Симпозиуме в Эвиане было решено отказаться из-за того, что он объединял очень разную группу патологий. Поэтому сегодня предпочтение отдается термину идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ), т. е. ЛАГ без выявленной причины. ЛАГ включает ИЛАГ, семейную легочную артериальную гипертензию – СЛАГ и легочную артериальную гипертензию, связанную с факторами риска или другими состояниями (ассоциированная легочная артериальная гипертензия – АЛАГ), такими, как заболевания соединительной ткани (СЗСТ), врожденные шунты между

системными и легочными сосудами, портальная гипертензия и ВИЧ-инфекция. При всех этих состояниях развиваются одинаковые обструктивные изменения в системе легочной микроциркуляции, что предполагает равнозначные патобиологические процессы при всех заболеваниях, сопровождаемых ЛАГ. Современная терапия, специально созданная для терапии ЛАГ, включает простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы-5. Простаноиды могут быть назначены внутривенно (эпопростенол, трепостинил и илопрост), подкожно (трепостинил), ингаляционно (илопрост) и перорально (берапрост). Антагонисты рецепторов эндотелина могут быть неспецифическими блокаторами рецепторов А и В типов (бозентан) или селективными блокаторами рецептора А типа (амбрисентан). Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил и тадалафил) повышают доступность оксида азота путем ингибирования разрушения вторичного месседжера циклического гуанозин монофосфата. Выбор препаратов для терапии ЛГ у больных 2-й и 3-й групп в настоящее время невелик, и, кроме кислорода для больных с гипоксемией, ни один из препаратов не имеет никакой доказательной базы. Больные с выраженными клиническими проявлениями, но рефрактерные к адекватно подобранной медикаментозной терапии, могут быть рассмотрены на предмет проведения хирургических вмешательств: баллонной предсердной септостомии и трансплантации легких. Среди аргументов в пользу перкутанного создания шунта справа налево можно привести факт, что больные с синдромом Эйзенменгера имеют большую выживаемость по сравнению с пациентами всех других субтипов ЛАГ, что можно объяснить возможной разгрузкой правого желудочка и усилением системного кровотока, даже несмотря на то, что при этом снижается оксигенация артериальной крови. Общая летальность больных при проведении баллонной предсердной септостомии варьирует от 5 до 15% [5].

Профессор А.И. Синопальников, заведующий кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ на симпозиуме «Актуальные вопросы респираторной медицины в эпоху пандемии COVID-19», который ознакомил слушателей с подходами к рациональной терапии респираторных заболеваний в условиях пандемии согласно новой, 12 версии рекомендаций по диагностике и терапии новой коронавирусной инфекции отметил, что во всем мире антибиотики применяются в различных областях медицины. Одна из актуальных проблем, связанных с антибактериальной терапией в России, – распространенная практика необоснованно частого применения антибиотиков. По данным многих исследований, эти препараты получают до 75% больных с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), хотя вирусная природа ОРЗ составляет 85-95%. Антимикробные препараты нередко назначаются без соответствующих показаний, применяются нерационально (без учета спектра наиболее значимых возбудителей и данных антибиотикорезистентности, фармакокинетики, профиля безопасности). Кроме того, необоснованно часто амбулаторным пациентам антибиотики назначают парентерально, что затрудняет соблюдение режима введения лекарств и снижает приверженность больных к лечению. Как показали результаты фармакоэпидемиологических исследований, еще одна проблема – распространенная практика самолечения, приобретение антибактериальных средств в аптечной сети без предварительной консультации врача. Появление новых препаратов, новой информации о клинико-фармакологических характеристиках ранее известных лекарственных средств, динамика резистентности основных микроорганизмов к антибактериальным препаратам диктуют необходимость изменения подходов к лечению инфекционных заболеваний. Существует два подхода к лечению – этиотропный и эмпирический. И в амбулаторной сети, и в условиях стационара клиницист, как правило, использует эмпирический подход. Российские рекомендации по антибактериальной терапии, отражающие современные международные тенденции и стандарты лечения, основаны на доказательных данных, полученных в результате метаанализа многоцентровых клинических исследований. В них определены приоритетные препараты (препараты выбора), которые должны назначаться в первую очередь, и альтернативные, к применению которых следует прибегать в случае неэффективности или плохой переносимости препарата выбора или невозможности его назначения. Выбор антибактериальной терапии основывается прежде всего на верификации диагноза. Важно также знать спектр наиболее часто выявляемых возбудителей при данной патологии, о наличии у пациента фоновых заболеваний, располагать сведениями о предшествовавшей настоящему лечению антибактериальной терапии, а также о свойствах самих фармацевтических средств (эффективности, безопасности, что особенно необходимо в педиатрической практике, возможности соблюдения режима введения или приема препарата). Клиницист, нацеленный в первую очередь на эффективность лечения, всегда должен рассчитывать на высокую приверженность к лечению самого пациента [6]. Во всем мире антибиотики применяются в различных областях медицины. Их выбор огромен. Международный союз за разумное использование антибиотиков (Alliance for the Prudent Use of Antibiotic – APUA) зарегистрировал на мировом рынке более 600 торговых названий. В России используется около 200 (без учета генерических наименований). Тем не менее разработки новых антибиотиков продолжаются. Правда, в последнее десятилетие фармацевтическая индустрия зарегистрировала и вывела на рынок лишь единицы. Одна из актуальных проблем, связанных с антибактериальной терапией в России, – распространенная практика необоснованно частого применения антибиотиков. По данным многих исследований, эти

препараты получают до 75% больных с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), хотя вирусная природа ОРЗ составляет 85-95%. Антимикробные препараты нередко назначаются без соответствующих показаний, применяются нерационально (без учета спектра наиболее значимых возбудителей и данных антибиотикорезистентности, фармакокинетики, профиля безопасности). Кроме того, необоснованно часто амбулаторным пациентам антибиотики назначают парентерально, что затрудняет соблюдение режима введения лекарств и снижает приверженность больных лечению. Как показали результаты фармакоэпидемиологических исследований, еще одна проблема – распространенная практика самолечения, приобретение антибактериальных средств в аптечной сети без предварительной консультации врача.

В последний день работы конгресса проводились постерная сессия молодых ученых, которая проинформировала аудиторию о проблемах и направлениях научно-исследовательской работы в области респираторной медицины в различных регионах РФ, Блиц-симпозиум, где в презентациях длительностью по 3 минуты спикеры освещали данные новейших исследований, которые окажут существенное влияние на диагностику и лечение легочных заболеваний. Особое место занял формат «Респираторная сцена», на которой молодые и зрелые врачи смогли в своих кратких сообщениях представить итоги собственных исследований и наблюдений, обменятся мнениями, посоветоваться с экспертами. По итогам работы аккредитованных в системе НМО мероприятий было выдано около 3000 свидетельств обучения на Конгрессе. Издан сборник трудов Конгресса, в котором представлено более четырехсот научно-исследовательских публикаций.

Литература

1. *https://spulmo.ru/kongressy/31-kongress/*
2. *Костинова М.П., Чучалина А.Г. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-Cov-2 и после ее завершения. Москва 2020, 34 с.*
3. *https://rg.ru/2021/10/28/pulmonolog-galina-ignatova-o-neobhodimosti-reabilitacii-pri-postkovidnom-sindrome.html*
4. *https://www.prozdor.ru/2021/zabolevaniya/novoe-v-lechenii-postkovidnogo-sindroma-i-reabilitacii-o-chem-govorili-na-ploshhadkah-xxxi-nacionalnogo-kongressa-po-boleznyam-organov-dyhaniya/*
5. *Авдеев С.Н. Современные подходы к ведению больных с легочной гипертензией. Медицинский Совет. 2014;(17):53-59. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-17-53-59*
6. *Костюкова Е.А., Жукова Н.В., Захарова М.А., Крючкова О.Н., Пцкова Е.А. Обзор XXVI национального конгресса по болезням органов дыхания. Крымский терапевтический журнал, №2 (33) – 2017, с. 70-75*

Вести с симпозиумов и конференций

Современные направления лечения хронической сердечной недостаточности

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

Current Directions for Treatment of Chronic Heart Failure

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

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

Ключевые слова: Европейский кардиологический конгресс, клинические практические рекомендации, сердечная недостаточность, лечение.

Резюме

Современные направления лечения хронической сердечной недостаточности

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

Одним из важнейших итогов конгресса Европейского общества кардиологов 2021 года стало принятие обновленной версии клинических рекомендаций по лечению острой и хронической сердечной недостаточности. В Рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов 2021 г. изменена терминология вариантов сердечной недостаточности. У пациентов с фракцией выброса левого

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 Института «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, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

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

Турна Эльвира 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 Института «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, Институт «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 Института «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, Институт «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, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

желудочка 41-49% предложено использовать термин сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса. Упрощен алгоритм лечения пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Он предусматривает применение четырех ключевых лекарственных подходов: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или ингибиторов ангиотензиновых рецепторов-неприлизина, бета-адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 типа. Данные группы препаратов также должны быть рассмотрены в лечении сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса. В связи с отсутствием доказанных эффектов болезнь модифицируемой терапии, основная цель в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса – выявление и лечение в соответствии с этиологией кардиоваскулярных и некардиоваскулярных коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: Европейский кардиологический конгресс, клинические практические рекомендации, сердечная недостаточность, лечение.

Abstract

Current Directions for Treatment of Chronic Heart Failure

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

One of the most important outcomes of the congress of the European Society of Cardiology in 2021 was the adoption of an updated version of the clinical guidelines for the treatment of acute and chronic heart failure. The European Association of Cardiology Guidelines 2021 has revised the terminology for variants of heart failure. It is suggested to use the term heart failure with mildly reduced ejection fraction in patients with a left ventricular ejection fraction of 41-49%. Treatment algorithm for patients with heart failure with low ejection fraction was simplified. It provides the use of four key drug approaches: angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor inhibitors-neprilysin, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, and type 2 sodium glucose counterporter inhibitors. These groups of drugs should also be considered in the treatment of heart failure with mildly reduced ejection fraction. Due to the lack of proven effects of disease modifiable therapy, the main goal in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction is to identify and treat cardiovascular and non-cardiovascular comorbid diseases in accordance with the etiology.

Keywords: European Cardiology Congress, clinical practical recommendations, heart failure, treatment.

Одним из важнейших итогов конгресса Европейского общества кардиологов 2021 года стало принятие обновленной версии клинических практических рекомендаций по лечению острой и хронической сердечной недостаточности, в которой нашли отражение результаты международных рандомизированных исследований последних лет [1]. Актуальность обсуждаемой проблемы обусловлена увеличением распространенности сердечной недостаточности (СН), что связано, несмотря на достигнутые успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, со старением населения большинства стран. Так среди лиц моложе 55 лет распространенность СН составляет 1-2%, а в возрасте 70 лет и старше достигает 10% [2].

Данные исследований, в которые были включены госпитализированные пациенты, показали, что около 50% пациентов с хронической сердечной недостаточностью имеют сниженную фракцию выброса левого желудочка (ХСНнФВ), остальные больные были с умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Однако последний регистр Европейской ассоциации кардиологов, в который были включены амбулаторные пациенты, показал, что доля больных ХСНнФВ достигает 60%, при этом 24% пациентов имели умеренно сниженную ФВ ЛЖ и 16% – сохраненную ФВ ЛЖ. Более 50% пациентов данного регистра были женщины [3].

В Рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов 2021 г. предложено некоторое изменение терминологии вариантов СН. У пациентов с существенным снижением ФВ ЛЖ ≤ 40% вариант СН попрежнему определяется термином сердечной недостаточности со сниженной или низкой фракцией выброса левого желудочка. У пациентов с ФВ ЛЖ 41-49% предложено, вместо СН с промежуточной ФВ ЛЖ, использовать термин СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Европейские эксперты обосновывают это данными ретроспективного анализа рандомизированных клинических исследований, которые показали эффективность у данной категории пациентов терапии, доказано улучшающей прогноз пациентов с ХСНнФВ [4, 5, 6]. Диагноз сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) обоснован у пациентов с симптомами и клиническими признаками СН, доказанными структурными или функциональными изменениями сердца и/или повышенными натрийуретическим пептидом (НУП) и ФВ ЛЖ ≥ 50% (Табл. 1.)

Фармакотерапия является краеугольным камнем

лечения ХСНнФВ и должна быть внедрена перед терапией устройствами и совместно с нефармакологичесим вмешательством. В лечении таких пациентов преследуются три крупных цели:

- снижение смертности;
- профилактика повторной госпитализации из-за ухудшения симптомов СН;
- улучшение клинического состояния, физической активности и качества жизни пациента [7].

Предложен упрощенный алгоритм лечения пациентов с ХСНнФВ. Модулирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ингибиторов ангиотензиновых рецепторов-неприлизина (АРНИ), бета-адреноблокаторов (ББ) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) показало улучшение выживаемости, снижение риска госпитализации по СН и улучшение симптоматики у пациентов с ХСНнФВ. Эти препараты составляют базовую фармакотерапию у пациентов ХСНнФВ. Лечение ИАПФ/ингибиторами ангиотензиновых рецепторов-неприлизина и АМКР рекомендуется как ключевая терапия у этих пациентов, если нет противопоказаний или непереносимости. Должны быть оттитрованы дозы, использованные в клинических исследованиях (до максимально переносимой дозы, если это возможно). Рекомендуется использовать ингибитор ангиотензиновых рецепторов-неприлизина как замену ИАПФ у пациентов, у которых остаются симптомы, несмотря на терапию ИАПФ, ББ и ингибиторами АМКР, при этом АРНИ могут быть рассмотрены как препарат первой линии вместо ИАПФ [8, 9] (Табл. 2).

ИАПФ – препараты первого класса, которые показаны для снижения заболеваемости и смертности у пациентов с ХСНнФВ, а также для уменьшения симптомов СН. Они рекомендованы для всех пациентов без противопоказаний и непереносимости. ИАПФ должны быть оттитрованы до максимально переносимых доз [1].

В исследовании PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан (ангиотензин рецептор-неприлизин ингибитор) показал преимущество перед эналаприлом в снижении госпитализации по поводу ухудшения ХСНнФВ, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности у амбулаторных пациентов с ФВ ≤ 40% (изменение от ≤ 35% в течение исследования). Пациенты в этом исследовании имели повышенный уровень натрий-уретического пептида в плазме и СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м2, хорошую переносимость эналаприла, затем сакубитрила/валсартана. Дополнительные эффекты сакубитрила/валсартана включали улучшение симптомов и качества жизни, снижение случаев сахарного диабета, требующего лечения инсулином и замедление снижения СКФ. При использовании сакубитрила/валсартана гиперкалиемия наблюдалась также достоверно реже. Дополнительное использование сакубитрила/валсартана позволяет снизить потребность в петлевых диуретиках. О симптоматической гипотензии у пациентов, лечившихся сакубитрил/валсартаном, сообщалось чаще в сравнении с эналаприлом, хотя, несмотря на развитие гипотензии, эти пациенты получали дополнительную пользу от терапии сакубитрил/валсартаном [10].

Более того, рекомендуется, чтобы ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) заменялись на сакубитрил/валсартан у амбулаторных пациентов ХСНнФВ, у которых остаются симптомы, несмотря на проводимую оптимальную терапию. Два исследования изучали ингибиторы рецепторов и неприлизина у госпитальных пациентов, которые не получали предварительно ИАПФ. Назначение этой комбинации показало безопасность и снижение в последующем сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по СН на 42%, в сравнении с эналаприлом. В связи с этим начало терапии сакубитрил/валсартаном может обсуждаться у пациентов с ХСНнФВ, которые не принимали еще ИАПФ (класс рекомендации IIb и уровень доказательности B). Пациенты, которым планируется использование сакубитрил/валсартана должны иметь адекватное артериальное давление и СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м2. Период 36 ч после отмены ИАПФ требуется с целью минимизации риска ангионевротического отека [1].

Бета-блокаторы показали снижение заболеваемости и смертности у пациентов с низкой ФВ в дополнении к лечению ИАПФ и диуретиками. Они также улучшают симптомы. Существует консенсус, что ББ должны быть назначены сразу после установления диагноза СН со сниженной ФВ [11].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон и эплеренон) рекомендуются в дополнение к ИАПФ и ББ у всех пациентов с ХСНнФВ для снижения смертности и госпитализации. Они также улучшают симптомы СН. АМКР, блокируя рецепторы, связывают альдостерон с разной степенью аффинности, а также блокируют рецепторы других стероидных гормонов (кортикостероиды и андрогены). Эплеренон – более селективный блокатор альдостерона, поэтому частота побочных эффектов ниже, чем при использовании спиронолактона. АМКР должны использоваться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек и у пациентов с концентрацией калия в плазме >5 ммоль/л [12].

В Европейских Рекомендациях по лечению острой и хронической сердечной недостаточности в разделе лечения пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка впервые появляется рекомендация использования двух препаратов из класса ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 типа – эмпаглифлазина и дапаглифлазина с классом рекомендаций I, уровнем доказательности A. Основанием стали результаты крупных рандомизированных исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced, в которых, вне зависимости от наличия у пациентов сахарного диабета, дапаглифлазин снизил вероятность деком-

Табл. 1

Определение СН со сниженной, умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса

Тип СН		СН со сниженной ФВ	СН с умеренно сниженной ФВ	СН с сохраненной ФВ
Критерии	1	Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки
	2	ФВ ≤ 40%	ФВ 41-49%	≥ 50%
	3	-	-	Наличие объективных доказательств структурных или функциональных изменений сердца с наличием диастолической дисфункции/повышение наполнения ЛЖ, включая повышение натрийуретических пептидов

Табл. 2

Медикаментозное лечение пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ

Рекомендации	Класс	Уровень
ИАПФ рекомендуются пациентам СН со сниженной ФВ для снижения риска госпитализации по СН и смерти	I	A
Бета-блокаторы рекомендуются стабильным пациентам СН со сниженной ФВ для снижения риска госпитализации по СН и смерти	I	A
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендуют пациентам СН со сниженной ФВ для снижения риска госпитализации по СН и смерти	I	A
Дапаглифлазин и эмпаглифлазин рекомендуют пациентам СН со сниженной ФВ для снижения риска госпитализации по СН и смерти	I	A
Сакубитрил/валсартан рекомендуют как альтернатива ИАПФ пациентам СН со сниженной ФВ для снижения риска госпитализации по СН и смерти	I	B

Табл. 3

Основанные на данных ключевых рандомизированных исследований дозы болезнь модифицирующих препаратов у пациентов с ХСНнФВ

	Стартовая доза	Целевая доза
ИАПФ		
Каптоприл	6,25 мг	50 мг
Эналаприл	2,5 мг	10-20 мг
Лизиноприл	2,5-5 мг	20 -35 мг
Рамиприл	2,5 мг	5 мг
Трандолаприл	0,5 мг	4 мг
Антагонисты ангиотензиновых рецепторов-неприлизина		
Сакубитрил/валсартан	49/51 мг	97/103 мг
Бета-блокаторы		
Бисопролол	1,25 мг	10 мг
Карведилол	3,125 мг х 2р	25 мг х 2р
Метопролол сукцинат (CR/XL)	12,5-25 мг	200 мг
Небиволол	1,25 мг	10 мг
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов		
Эплеренон	25 мг	50 мг
Спиронолактон	25 мг	50 мг
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа		
Дапаглифлазин	10 мг	10 мг
Эмпаглифлазин	10 мг	10 мг

пенсации сердечной недостаточности на 30% и сердечно-сосудистой смерти на 18%, а эмпаглифлазин – риск серьезных нежелательных событий при сердечной недостаточности на 30%, нежелательных почечных событий на 50%. При обсуждении результатов этих исследований эксперты признают, что механизм полученных эффектов этих препаратов пока не известен, но, предположительно, он не является глюкозозависимым [13, 14]. Таким образом, алгоритм лечения пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка предусматривает применение четырех ключевых лекарственных подходов:

- ингибиторов ангиотензин-превращающнго фермента (ИАПФ) или ингибиторов сакубитрила и блокаторов рецепторов ангиотензина (АРНИ);
- бета-адреноблокаторов;
- антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР);
- ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2типа.

Дозы болезнь модифицирующих препаратов у пациентов с ХСНнФВ, основанные на данных ключевых рандомизированных исследований, представлены в таблице 3.

Среди других препаратов, рекомендуемых или обсуждаемых у отдельных пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, звучат петлевые диуретики, If –каналов ингибиторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, дигоксин, гидралазин и изосорбида динитрат, растворимый стимулятор рецепторов гуанилатциклазы Верицигуат.

Диуретики рекомендованы пациентам с СН со сниженной ФВ с признаками и/или симптомами перегрузки для уменьшения симптомов СН, улучшения переносимости физической нагрузки и снижения госпитализации (IC). Влияние диуретиков на заболеваемость и смертность не изучено в рандомизированных клинических исследованиях. Тем не менее, необходимо помнить, что в больших исследованиях, посвященных болезнь-модифицирующим препаратам при ХСНнФВ, диуретики также использовались у многих пациентов, но их влияние на прогноз не оценивалось. Мета-анализ ряда клинических исследований показал, что у пациентов с ХСНнФВ применение петлевых диуретиков снижает риск смерти и ухудшения СН в сравнении с плацебо и в сравнении с активным контролем, диуретики улучшают физическую нагрузку [15].

Петлевые диуретики продуцируют более интенсивный и быстрый диурез, чем тиазидные, хотя их влияние синергично (последовательная блокада нефронов) и комбинация этих групп диуретиков может быть использована у резистентных пациентов. Но эта комбинация должна использоваться с осторожностью из-за более высокой вероятности неблагоприятных эффектов. Необходимо учитывать, что сакубитрил/валсартан, блокаторы минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы глюкозо-натриевого ко-транспортера 2 типа также обладают диуретическим эффектом.

Целью диуретической терапии является достижение и поддержание эуволемии на низких дозах диуретиков. Пациенты должны быть обучены для самостоятельного приема доз диуретиков, основанных на мониторировании симптомов [1].

БРА рекомендованы для снижения риска госпитализации по СН и сердечно-сосудистой смертности у симптомных пациентов при непереносимости ИАПФ (пациенты должны также принимать бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов) (IB). Кандесартан в исследовании CHARM-Alternative снижал сердечно-сосудистую смертность и госпитализацию по СН у пациентов, которые в период исследования не имели непереносимости ИАПФ. Валсартан в дополнении к используемой терапии, включая ИАПФ, снижал госпитализацию по СН в исследовании Val-HeFT. Но БРА не снижали общую смертность ни в одном исследовании, и рассматриваются у пациентов с ХСНнФВ только как резервная группа препаратов [16].

Ивабрадин должен обсуждаться у симптомных пациентов с ФВ ≤ 35% с синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд в минуту, несмотря на лечение доказанными дозами бета-блокаторов (или максимально переносимые), ИАПФ (или сакубитрил/валсартан) и АМКР для снижения риска госпитализации по СН и сердечно-сосудистой смерти (IIaB). Рекомендации базируются на результатах исследования SHIFT, в котором ивабрадин снижал комбинированную конечную точку по сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по СН у пациентов с симптомами СН со сниженной ФВ с ФВЛЖ ≤ 35% с госпитализацией по СН в течение 12 месяцев с синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд в мин. При использовании ивабрадина вначале должна быть оттитрована терапия бета-блокаторами с рекомендованными максимально переносимыми дозами [17].

Верицигуат (vericiguat) может быть обсужден у пациентов с NYHA II-IV класса, которые имеют ухудшение СН, несмотря на прием ИАПФ (или сакубитрил/валсартан), бета-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов для снижения риска госпитализации по СН и сердечно-сосудистой смерти (IIbB). Это совершенно новое направление в лечении сердечной недостаточности. Верицигуат, представляющий собой стимулятор растворимой гуанилатциклазы, в доклинических моделях продемонстрировал сосудорасширяющие и противофиброзные эффекты, способность улучшать ремоделирование и диастолическое расслабление миокарда, не изменяя гемодинамические параметры [18].

Дигоксин может обсуждаться у пациентов с симптомами СН со сниженной ФВ и синусовым ритмом, несмотря на прием ИАПФ (или сакубитрил/валсартан), ББ и АМКР для снижения риска госпитализации по всем причинам и СН (IIbB). В исследовании DIG влияние дигоксина на смертность было нейтральным. Влияние дигоксина у пациентов с

ХСНнФВ и фибрилляцией предсердий не изучалось в рандомизированных клинических исследованиях. У данной категории пациентов дигоксин так же может быть использован с целью контроля частоты сердечных сокращений. Дигоксин имеет узкое терапевтическое окно и для достижения цели, его концентрация в плазме должна быть < 1,2 нг/мл. С осторожностью его необходимо использовать у женщин, пожилых пациентов, при гиперкалиемии. Кроме того, терапия этим препаратом должна обсуждаться у пациентов со сниженной функцией почек[1].

Комбинация гидралазина и изосорбида динитрата должна обсуждаться у темнокожих пациентов с ФВЛЖ ≤ 35% или ≤ 40% в комбинации с дилатацией ЛЖ и NYHA III-IV класса, несмотря на прием ИАПФ (или сакубитрил/валсартан), бета-блокаторов и АМКР для снижения риска госпитализации по СН и сердечно-сосудистой смерти (IIaB) [1]. Дозы вышеперечисленных других препаратов, рекомендуемых или обсуждаемых у отдельных пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, представлены в таблице 4.

Высокая доля смертей среди пациентов с СН, в особенности с умеренными симптомами случается внезапно и необъяснимо. Главным образом, это может быть обусловлено желудочковыми аритмиями, брадикардией и асистолией, хотя бывают и некоторые другие сосудистые события. Имплантация кардиовертера-дефибрилятора рекомендуется для снижения риска внезапной сердечной смерти и общей смертности пациентам с возвращающейся желудочковой аритмией, являющейся причиной гемодинамической нестабильности, и выживаемостью >1 года, с хорошим функциональным состоянием, с отсутствием обратимых причин или без желудочковой аритмии, случившейся < 48 ч после ИМ (IA) [19].

Современные подходы к лечению пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ представлены в таблице 5.

Нет отдельных исследований использования ИАПФ и БРА у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ. Ретроспективный анализ исследования CHARM-Preserved показал, что кандесартан снижал количество госпитализации по СН в категории СН с умеренно сниженной ФВ. Учитывая, что наиболее вероятными причинами СН с умеренно сниженной ФВ являются ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, или постинфарктная систолическая дисфункция, которые требуют уже лечения ИАПФ или БРА, применение блокаторов РААС должно обсуждаться у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ [1,20].

Специфические исследования эффективности бета-адреноблокаторов в категории пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ также не проводились. Однако в исследовании SENIORS небивалол в общей популяции пациентов, включающих больных с ФВ ЛЖ 35-50%, снизил показатель комбинированной конечной точки общей смертности или госпитализации по сердечно-сосудистой причине. Большинство пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ могут иметь другие показания для назначения бета-блокаторов, такие, как ишемическая болезнь сердца, тахиаритмии, в связи с чем применение бета-адреноблокаторов у данной категории пациентов также может обсуждаться [1, 21].

Блокаторы минералокортикоидных рецепторов могут быть обсуждены у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти. Основанием для этой рекомендации служит ретроспективный анализ исследования TOPCAT у пациентов с ФВЛЖ ≥ 45%, по данным которого спиронолактон снижал госпитализацию по причине СН у пациентов с ФВЛЖ < 55%. Также в данном исследовании прослеживалась тенденция снижения сердечно-сосудистой смертности у изучаемой категории больных [22].

В исследовании PARAGO N-HF, включавшем пациентов с ФВЛЖ ≥ 45%, терапия сакубитрил/валсартаном в сравнении с валсартаном сопровождалась снижением первичных комбинированных исходов по сердечно-сосудистой смертности и общей госпитализации на 22%. Данные комбинированного анализа исследований PARADIGM-HF и PARAGON-HF показали, что сакубитрил/валсартан в сравнении с другими блокаторами РААС более эффективно снижает госпитализацию по причине СН среди пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ. Сакубитрил/валсартан может обсуждаться у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти (IIbC) [23].

Среди других препаратов, которые могут быть использованы у некоторых категорий пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, традиционно звучит применение диуретиков для уменьшения симптомов СН. Основания, даже косвенные, которые позволяют рекомендовать в лечении этой категории пациентов дигоксин и ивабрадин, в настоящее время отсутствуют. Нет существенных исследований у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ и с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора для первичной или вторичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Самой сложной, по-прежнему, является задача диагностики и лечения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Диагноз ХСНсФВ должен включать следующие параметры:

- симптомы и клинические признаки СН;
- Фвлж ≥ 50%;
- объективные данные структурных или функциональных изменений, согласующихся с наличием диастолической дисфункции/ повышением давления наполнения левого желудочка, повышением натрийуретических пептидов.

Пациенты с известным из анамнеза снижением ФВЛЖ ≤ 40%, у которых позднее на фоне лечения ФВЛЖ стала ≥ 50% должны рассматриваться как имеющие выздоровление СН со сниженной ФВ или «СН с улучшением ФВЛЖ». Этой категории пациен-

Табл. 4

Дозы препаратов, рекомендуемых или обсуждаемых у отдельных пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

	Стартовая доза	Целевая доза
Другие препараты		
Кандесартан	4 мг	32 мг
Лозартан	50 мг	150 мг
Валсартан	40 мг	160 мг
Ивабрадин	2,5 мг	7,5 мг
Верицигуат	2,5 мг	10 мг
Дигоксин	62,5 мг	250 мг
Гидралазин/изосорбида динитрат	37,5 мг	75 мг

Табл. 5

Медикаментозное лечение, обсуждаемое у пациентов с NYHA II-IV класса СН с умеренно сниженной ФВ

Рекомендации	Класс	Уровень
Диуретики рекомендуются пациентам с СН с умеренно сниженной ФВ для уменьшения симптомов.	I	C
ИАПФ могут быть обсуждены у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти.	IIb	C
БРА могут быть обсуждены у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти.	IIb	C
Бета-блокаторы могут быть обсуждены у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти.	IIb	C
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов могут быть обсуждены у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти.	IIb	C
Сакубитрил/валсартан могут быть обсуждены у пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ для снижения риска госпитализации и смерти.	IIb	C

тов рекомендуется продолжить лечение ХСНнФВ.

В настоящее время нет данных, подтверждающих снижение смертности и заболеваемости на фоне лечения ХСНсФВ. Ни одно из крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных поиску медикаментозной стратегии лечения ХСНсФВ не достигло первичной конечной точки. Это такие исследования, как PEP-CHF (периндоприл), CHARM-Preserved (кандесартан), I-PRESERVE (ирбесартан), TOPCAT (спиронолактон), DIG-Preserved (дигоксин) PARAGON-HF (сакубитрил/валсартан). В связи с отсутствием доказанных эффектов болезнь модифицируемой терапии основная цель в лечении ХСНсФВ – выявление и лечение в соответствии с этиологией кардиоваскулярных и не-кардиоваскулярных коморбидных заболеваний (IC). Кроме этого, традиционно рекомендуются диуретики с целью уменьшения выраженности симптомов СН (IC) [1].

Достаточно большой раздел обновленных Рекомендаций посвящен особенностям ведения и лечения пациентов с СН на фоне различных коморбидных не сердечно-сосудистых заболеваний. Так у пациентов с сахарным диабетом и риском сердечно-сосудистых заболеваний ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин и сотаглифлозин) рекомендуют с целью снижения госпитализаций по причине СН, больших сердечно-сосудистых событий, конечной стадии ренальной дисфункции и сердечно-сосудистой смертности. Эти же препараты (кроме эртуглифлозина) рекомендуют пациентам СД 2 типа и ХСНнФВ для снижения госпитализации по причине СН, а такой ингибитор ДПП-4, как саксаглиптин, не рекомендован у пациентов с СН [1,24].

Всех пациентов с СН рекомендуется периодически скринировать для определения анемии и железодефицита с полным подсчетом концентрации ферритина и сатурации трансферрина. При госпитализации симптомных пациентов с СН и ФВ < 50% и дефицитом железа, определяемым как ферритин плазмы <100 нг/мл или ферритином плазы 100-299 нг/мл со снижением сатурации трансферрина < 20% рекомендуется внутривенное введение препаратов железа. Лечение анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз, не рекомендуется [1,25].

Пациентам со злокачественными опухолевыми заболеваниями с учетом кардиотоксичности многих препаратов, применяемых в онкологии, необходима тщательная оценка анамнеза и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В случае снижения на фоне антрациклиновой химиотерапии ФВ ЛЖ, в лечении должны быть использованы ИАПФ и бета-адреноблокаторы (преимущественно карведилол) [1, 26].

Литература

1. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal, ehab368, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368.

2. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics---2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation.2020;141:139-596.

3. Conrad N., Judge A., Tran J., et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet.2018;391:572-580.

4. Lund L.H., ClaggettB., Liu J., et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail. 2018;20:1230-1239.

5. Solomon S.D., Claggett B., Lewis E.F., et al. DesaiTOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2016;37:455-462.

6. Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D., et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J.2018;39:26-35.

7. Anker S.D., Schroeder S., Atar D., et al. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. Eur J Heart Fail. 2016;18:482-489.

8. Velazquez E.J., Morrow D.A., DeVore A.D., et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med.2019;380:539-548.

9. Wachter R., Senni M., Belohlavek J., et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019;21:998-1007.

10. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993-1004.

11. Kotecha D., Holmes J., Krum H., et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet. 2014;384:2235-2243.

12. Zannad F., McMurray J.J., Krum H., et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med.2011;364:11-21.

13. Packer M. EMPEROR-Reduced: Empagliflozin in Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction, With and Without Diabetes. Presented on 29 August 2020 at the European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020 – The Digital Experience.

14. Zannad F., Ferreira J.P., Pocock S.J, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020;396:819-829.

15. Mullens W., Damman K., Harjola V.P., et al. The use of diuretics in heart failure with congestion -- a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21:137-155.

16. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S., et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet.2003;362:772-776.

17. Bohm M., Borer J., Ford I., et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol.2013;102:11-22.

18. Armstrong P.W., Pieske B., Anstrom K.J.,et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020;382:1883-1893.

19. Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R., investigators of the AVID, CASH and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. Eur Heart J. 2000;21:2071-2078.

20. Yusuf S., Pfeffer M. A., Swedberg K., et al. CHARM Investigators and Committees Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. Lancet. 2003;362:777-781.

21. Veldhuisen D.J., Cohen-Solal A., Bohm M, et al. SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2009;53:2150-2158

22. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med.2014;370:1383-1392.

23. Solomon S.D., Vaduganathan M.,Claggett B.L., et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. Circulation.2020;141:352-361.

24. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-2128.

25. Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J., et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J.2015;36:657-668.

26. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation.2015.;131:1981-1988.

Опыт клинициста

Клинический случай семейной средиземноморской лихорадки

А.А. Заяева, М.С. Полторак, Г.Н. Кошукова, Е.М. Доля, И.А. Яцков

A Clinical Case of Familial Mediterranean Fever

A.A. Zayaeva, M.S. Poltorak, G.N. Koshukova, E.M. Dolya, I.A. Yatskov

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, генетическое исследование, моноклональные антитела

Резюме

Клинический случай семейной средиземноморской лихорадки

А.А. Заяева, М.С. Полторак, Г.Н. Кошукова, Е.М. Доля, И.А. Яцков

В статье дано описание семейной средиземноморской лихорадки (называемой также периодической или армянской болезнью, или наследственным семейным амилоидозом без невропатии) – редкого наследственного заболевания, в основе которого лежит мутация в экзонах гена MEFV, располагающегося в коротком плече 16 хромосомы. Встречается периодическая болезнь преимущественно у представителей народностей, предки которых жили в странах на территории Средиземноморья (вне зависимости от места их нынешнего проживания), особенно у армян, евреев (чаще сефардов), арабов и лишь в 6% случаев у лиц прочих национальностей. Заболевание характеризуется возвратными эпизодами лихорадки до 40 °С и выше, продолжительностью, как правило, 12-72 часов и асептическим воспалением серозных оболочек (перитонитом, плевритом). В данной статье на клиническом примере подробно описано наблюдение больного в возрасте 40 лет, который находился на амбулаторном лечении у ревматолога поликлиники ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» (г. Симферополь) с диагнозом: Периодическая болезнь или семейная средиземноморская лихорадка, смешанная форма, высокой степени активности.

Клинико-лабораторная характеристика данного случая заболевания представлена в иллюстрациях и таблицах. Также описан весь процесс диагностического поиска и применяемое лечение.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, генетическое исследование, моноклональные антитела.

Заяева Анна Анатольевна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: a-zayayeva@ya.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Полторак Мария Сергеевна *– студентка кафедры внутренней медицины №2, Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: Poltorsim5@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Кошукова Галина Николаевна *– доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины №2, Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: koshukova.gn@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Доля Елена Михайловна *– кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: dolyalena@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Яцков Игорь Анатольевич *– ассистент кафедры внутренней медицины №2, Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: egertd@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Abstract

A Clinical Case of Familial Mediterranean Fever

A.A. Zayaeva, M.S. Poltorak, G.N. Koshukova, E.M. Dolya, I.A. Yatskov

This article describes familial Mediterranean fever (also called recurrent or Armenian disease, or familial hereditary amyloidosis without neuropathy), a rare hereditary disease based on a mutation in the exons of the MEFV gene located in the short arm of the 16th chromosome. It occurs predominantly in populations whose ancestors lived in Mediterranean countries (regardless of where they live today), especially in Armenians, Jews (often Sephardic), Arabs, and only 6% of other nationalities. The disease is characterized by recurrent episodes of fever up to 40°C and higher, usually lasting 12-72 hours, and aseptic inflammation of the serous membranes (peritonitis, pleurisy). This article describes in detail the observation of a patient, 40 years old, who was an outpatient at the rheumatologist of the Republican Clinical Hospital «N.A. Semashko» (Simferopol) with the following diagnosis: Periodic disease or familial Mediterranean fever, mixed form, high activity.

The clinical and laboratory characteristics of this case are presented in illustrations and tables. The entire diagnostic search process and the treatment used are also described.

Key words: familial Mediterranean fever, genetic testing, monoclonal antibodies.

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever – FMF) – наследственное моногенное аутовоспалительное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, которое характеризуется возвратными эпизодами лихорадки и асептическим воспалением серозных оболочек (серозиты, синовиты) [1, 2]. Данное заболевание относится к группе аутовоспалительных заболеваний, для которых характерно отсутствие инфекционных, аутоиммунных причин развития воспаления, но на первый план выходит нарушения естественного иммунитета [3].

ПБ вызывает интерес, так как из-за многогранности клинической картины может маскироваться за другими заболеваниями, и только подробный сбор анамнеза, особенности клинической картины и генетическое исследование позволяют точно установить диагноз. Заболевание встречается преимущественно в определенных этнических группах, населяющих страны средиземноморского бассейна. Наиболее подвержены заболеванию представители четырех этнических групп: евреи-сефарды, арабы, турки, армяне с максимальной распространенностью болезни, колеблющейся в пределах 1:100-1:400. Исторически эндемичной страной по ПБ является Армения, где почти 20% населения являются носителями мутантного гена [4]. В Российской федерации вследствие отсутствия популяционных исследований, достаточного статистического учета распространенность ПБ основывается на расчетных цифрах, связанных с этническими особенностями регионов. Согласно этим данным, именно среди населения южных регионов предполагаемо чаще регистрируется ПБ, по предварительным расчетам пациентов в южных регионах РФ может быть более тысячи, а в целом по РФ – более 3 тысяч [5]. Соответственно Крым, ввиду исторических особенностей и национального разнообразия, является регионом, где необходима повышенная настороженность в отношении ПБ. На данный момент на территории Крыма зарегистрировано 16 человек с генетически подтвержденным диагнозом [6]. Чаще заболевание встречается среди лиц мужского пола [4]. Заболевание манифестирует в детском возрасте, основными проявлениями которого является: эпизоды обострения, которые длятся около 48-72 ч. Интервалы между атаками длятся в среднем 3-5 недель. Лихорадка наблюдается у всех больных с ПБ — без неё диагноз неправомочен. Лихорадка развивается внезапно, в течение нескольких часов до максимальных цифр (до 40° С). Вследствие асептического перитонита развивается картина «острого живота». Торакальная симптоматика в виде болей в груди представлена асептическим плевритом, реже встречается перикардит. При суставном синдроме типичные клинические проявления – моноартрит (реже олигоартриты). Чаще всего вовлекаются коленные суставы, реже голеностопные и тазобедренные. Нередко у части больных ПБ возникают кожные поражения в виде рожеподобной эритемы [7]. Основные лабораторные показатели, чаще всего определяемые во врачебной практике, — это повышение СРБ и нейтрофильный лейкоцитоз, также во время атаки встречается транзиторная микрогематурия и протеинурия. Важно акцентировать внимание на ранней постановке данного диагноза, вследствие опасности развития амилоидоза с развитием мультиорганных поражений, а чаще всего амилоидоза почек и хронической болезни почек, так как это является основной причиной летальных исходов у больных ПБ. Вовремя поставленный диагноз позволяет проводить эффективное патогенетическое лечение, что уменьшает риски возникновения амилоидоза [1, 7]. На сегодняшний день основными патогенетическими препаратами для лечения и профилактики обострений ПБ являются колхицин и канакинумаб. У взрослых терапия колхицином проводится в дозе 1-2 мг/сут. Канакинумаб (на территории РФ зарегистрирован

под названием Иларис®) – человеческие моноклональные IgG1 антитела к интерлейкину-1β (ИЛ-1β), которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. Канакинумаб вводится подкожно каждые 8 недель в дозе 150 мг, при необходимости ее можно увеличить до 300 мг [7, 8]. В связи с этим нам интересно вам представить клинический случай, который позволит увидеть многогранность периодической болезни и осветить основные этапы лечения.

Цель и задачи

В своей статье мы хотим представить вам клинический случай, который позволит увидеть многогранность периодической болезни и осветить основные этапы лечения.

Материал и методы

Материалами работы послужили анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные клинического случая ПБ у 40-летнего мужчины А., который проходил амбулаторное лечение на базе ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» г. Симферополя.

Результаты и обсуждение

Пациент А., 40 лет, обратился к участковому терапевту с жалобами на эпизоды лихорадки до 38,5°С, послабление стула, боли в коленных, плечевых, лучезапястных, тазобедренных суставах длительностью от 1 до 3 дней с самостоятельным разрешением 1 раз в месяц. При детальном анализе жалоб было выявлено, что боли в суставах усиливаются в покое, максимальны во второй половине ночи и в утренние часы, сопровождаются их припуханием, уменьшаются при физической активности. Жидкий стул во время обострения носил кашицеобразный характер, без патологических примесей и изменения цвета, до 5-10 раз в сутки. Отмечалось два приступа выраженной боли в брюшной полости, сопровождающиеся потерей сознания. Медицинские обследования и лечение не проводилось. При обострениях принимал самостоятельно НПВС (нимесулид 100 мг 1-2 раза в сутки) с частичным положительным эффектом. С 18 лет стали беспокоить давящие периодические колющие боли в области сердца, не связанные с физической нагрузкой, без четкой иррадиации, и сердцебиение, самостоятельно разрешающиеся. В 19 лет отмечалось развитие выраженного симметричного отека нижних конечностей до бедра, сопровождающегося повышением температуры, ознобом, сердцебиением. Пациенту выставлялись различные диагнозы – вегетососудистая дистония, синдром раздраженного кишечника, хронический гастродуоденит, полиартрит неуточненный. Получал краткосрочное симптоматическое лечение, неоднократно назначались курсы антибактериальной терапии широкого спектра действия, без положительного клинического эффекта, длительная терапия не проводилась. Из семейного анамнеза известно, что впоследствии у 6 детей пациента в возрасте от двух до четырнадцати лет имеется схожая клиника, также есть указания на идентичные жалобы с раннего возраста у деда и прадеда по отцовской линии, оба умерли в возрасте до 45 лет от неизвестной болезни почек. В 2016 году в связи с обострением заболевания пациент был направлен на консультацию к ревматологу ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко». Для исключения органической патологии ЖКТ при диарейном синдроме было назначено УЗИ ОБП, по результатам которого не было выявлено изменений со стороны печени, поджелудочной железы, мезентериальных лимфоузлов; при проведении трехкратной копрограммы наблюдалась слизь, отсутствовали лабораторные признаки недостаточности поджелудочной железы в виде стеатореи, креатореи, амилореи. При проведении фиброколоноскопии патологических изменений просвета и слизистой оболочки не обнаружено, складки выражены, тонус сохранен. ЭГДС (заключение): признаки хронического гастродуоденита. 13С-уреазный дыхательный тест для выявления инфицирования H. pylori – отрицательный. Для исключения патологии сердечно-сосудистой системы пациенту выполнили ЭКГ и ЭхоКГ. Клинически значимых изменений не выявлено. При оценке лабораторных показателей крови (ОАК и СРБ) в период ремиссии патологических изменений не обнаружено, однако при анализе амбулаторной карты пациента во время лихорадки, полиартралгии и диареи отмечался умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ, положительные значения СРБ (более 5 мг/л). Кроме этого, ретроспективно установлено, что пациент в 32 года перенес двусторонний плеврит (плевральная пункция не проводилась, плеврит подтвержден рентгенологически), сопровождался подъемом температуры до 38,2 С, болями в суставах, грудной клетке. На основании жалоб: эпизоды лихорадки, диареи, абдоминальные боли, боли в периферических суставах, сердцебиение, симметричный отек нижних конечностей, длительностью от 1 до 3 суток с самостоятельным разрешением, периодичность вышеуказанных симптомов (1 раз в 3-4 недели), семейного анамнеза, дифференциальной диагностики, была заподозрена ПБ. Пациент был отправлен на консультацию генетика с последующим генетическим исследованием, в результате которого была выявлена мутация c2080A>G/G, p.M694V в 10-м экзоне гена MEFV в гомозиготном состоянии. Таким образом, в начале 2017 года пациенту выставлен диагноз: Семейная средиземноморская лихорадка, или ПБ, смешанная форма (код по МКБ-10 – Е 85.0) Назначен колхицин в дозе 2 мг/сут, при обострениях по требованию нимесулид 100 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Пациенту проводилось исследования для исключения амилоидоза внутренних органов; амилоидоз

почек, сердца диагностирован не был. С июля 2017 года также отмечается возобновление приступов (повышение температуры, боли в животе, диарея) 2 раза в месяц. В динамике проводились исследования ОАК и СРБ, где отмечался лейкоцитоз до 12,3*10 ^9/л, ускорение СОЭ до 35 мм/ час, повышение СРБ до 108 мг/л, в межприступный период наблюдалось сохранение повышенных результатов СРБ (5-8 мг/л) на фоне отсутствия клинической симптоматики. В ОАМ не было выявлено патологических отклонений.

В феврале 2018 года отмечались жалобы на боли и припухание коленных суставов, боли в суставах стоп и кистей, тазобедренных суставах, боли в поясничной области, повышение АД до 160/100 мм рт. ст., сердцебиение, давящие боли в области сердца, не связанные с физической нагрузкой, периодическое повышение температуры до 39°С, жидкий стул до 10 раз в сутки, рвота, сыпь эритематозного характера на коже туловища, верхних и нижних конечностей, склонная к слиянию. Приступы повторялись 2 раза в месяц. Была увеличена доза колхицина до 3 мг/сут, однако из-за побочных эффектов (развитие диареи) уменьшена до 2 мг/сут. Пациент был повторно госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2019 года связи с обострением заболевания и неэффективностью проводимого лечения.

При общем осмотре общее состояние относительно удовлетворительное. Положение активно. Сознание ясное. Рост 170 см, вес 87,3 кг. ИМТ = 30,21 кг/м2. Объем талии – 94 см. Объем бедер – 104 см. Кожные покровы и слизистые оболочки физиологической окраски и влажности. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Мышцы развиты нормально, силы и тонус не изменены. Тест Шобера 6 см, экскурсия грудной клетки 6 см, расстояние «козелок-стена» 14 см, наклон вправо 5 см, наклон влево 8 см. Положительный симптом сжатия кисти, болезненность при пальпации голеностопных, коленных суставов, ограничение отведения в тазобедренных суставах. Дефигурация периферических суставов не выявлена. Оценка боли по ВАШ 52 см. Область сердца не изменена, верхушечный толчок в 5 межреберье на 1 см кнутри от среднеключичной линии слева. Перкуторно границы сердца в норме. Тоны сердца ясные, патологических шумов нет. ЧСС = Ps=74 уд/мин. АД – 125/85 мм рт.ст. Грудная клетка развита правильно. ЧДД = 16/мин. Дыхание смешанное. Аускультативно везикулярное. Живот симметричный, не вздут, при пальпации безболезненный. Печень не пальпируется, перкуторно нижний край печени по реберной дуге. Селезенка не пальпируется. Область почек не изменена, почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Результаты лабораторных исследований представлены в таблицах 1 и 2.

Учитывая высокую активность ПБ, неэффективность противовоспалительной терапии, развития нежелательных реакций при повышении дозы кол-

Табл. 1.
ОАК и биохимический анализ от 28.03.2019 г. (на фоне обострения)

Эритроциты, 10^{12}/л	4,91
Hb, г/л	144
Лейкоциты, 10^{9}/л	11,6
СОЭ, мм/ч	18
Э, %	-
П, %	4
С, %	59
Л, %	33
М, %	4
Тромбоциты, 10^{9}/л	221
АЛТ, ммоль/л	37,1
АСТ, ммоль/л	20,3
Общий белок, г/л	76,4
Мочевина, ммоль/л	3,03
Глюкоза, ммоль/л	4,9
Холестерин, ммоль/л	3,44
ЩФ, Ед/л	59,4
ГГТ, Ед/л	24,1
СРБ, мг/л	46
Креатинин, ммоль/л	75,7
Билирубин общий, мкмоль/л	12,8

Табл. 2.
ОАК и биохимический анализ от 04.04.2019 г. (на фоне клинической ремиссии)

Эритроциты, 10^{12}/л	5,0
Hb, г/л	140
Лейкоциты, 10^{9}/л	5,5
СОЭ, мм/ч	2
Э, %	1
П, %	2
С, %	52
Л, %	41
М, %	4
Тромбоциты, 10^{9}/л	243
АЛТ, ммоль/л	35,1
АСТ, ммоль/л	25,5
Общий белок, г/л	76,4
Глюкоза, ммоль/л	5,48
СРБ, мг/л	13
Креатинин, ммоль/л	82,0

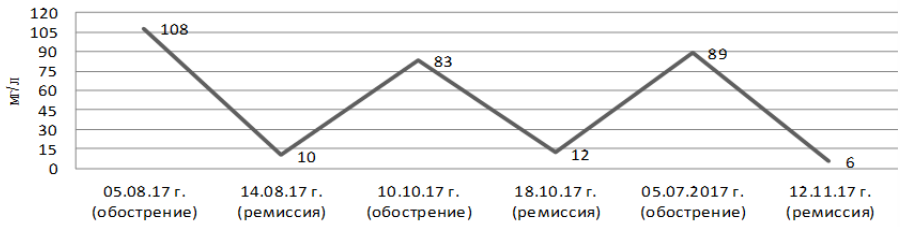

Рис. 1. Динамика уровня СРБ

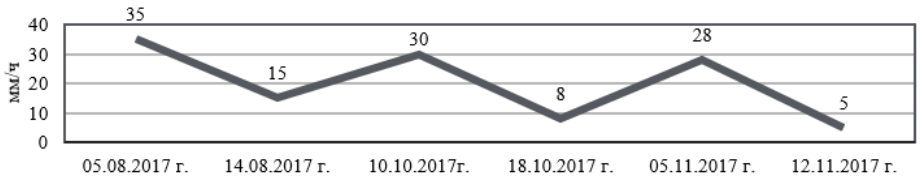

Рис. 2. Динамика уровня СОЭ

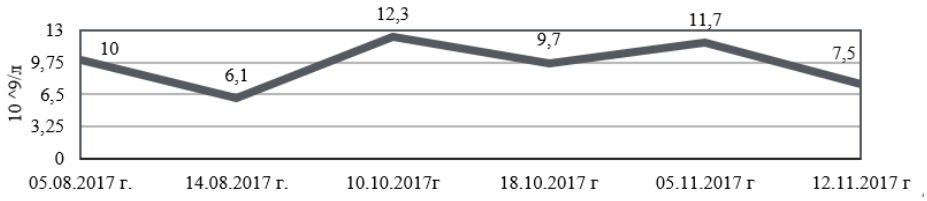

Рис. 3. Динамика уровня лейкоцитов

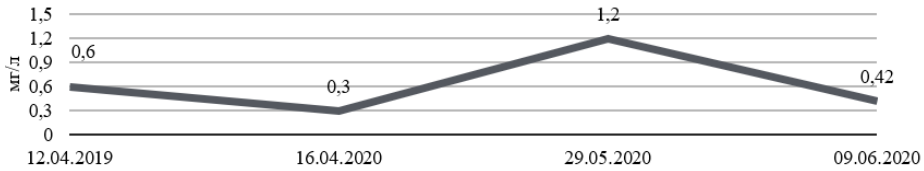

Рис. 4. Динамика уровня СРБ

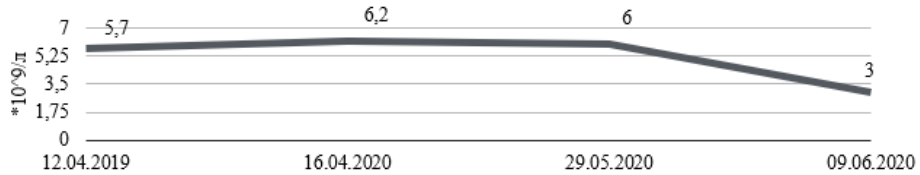

Рис. 5. Динамика уровня лейкоцитов

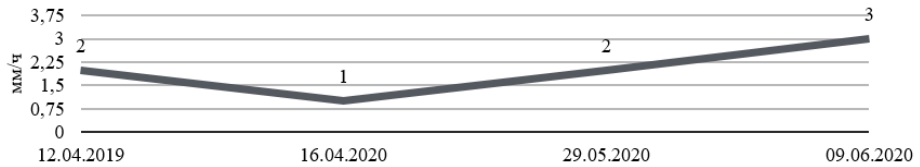

Рис. 6. Динамика уровня СОЭ

хицина, обсужден вопрос о назначении генно-инженерной терапии – ингибитора ИЛ-1β – канакинумаба в дозе 150 мг п/к каждые 8 недель. В течение года была достигнута стойкая и полная клинико-лабораторная ремиссия, улучшилось самочувствие пациента. При повторном осмотре спустя год генно-инженерной терапии июнь 2020 г.: пациент получает канакинумаб 150 мг п/к каждые 8 недель, по требованию нимесулид 100 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки. Пациент периодически отмечает боли в поясничном отделе позвоночника, механического «нагрузочного» характера. За первые 6 месяцев терапии наблюдалось два лихорадочных приступа (сентябрь, декабрь 2019 г.) с подъёмом температуры до 37,8 С, диареей до 4 раз в сутки, болями в коленных суставах, однако их интенсивность и продолжительность значительно уменьшились. С января 2020 г. по июнь 2020 г. на фоне проводимой терапии обострений ПБ у пациента не отмечалось. На момент осмотра общее состояние удовлетворительное. Положение активно. Сознание ясное. Рост 170 см, вес 85,6 кг. ИМТ = 29,76 кг/м2. Объем талии – 90 см. Объем бедер – 102 см. Кожные покровы и слизистые оболочки физиологической окраски и влажности. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Мышцы развиты нормально, силы и тонус не изменены. Симптом сжатия кисти отрицательный, болезненности, дефигурации при пальпации и деформации суставов верхних и нижних конечностей не выявлено, объем движений во всех суставах сохранен. Оценка боли по ВАШ 14 см. Область сердца не изменена, верхушечный толчок в 5 межреберье на 1 см кнутри от среднеключичной линии слева. Перкуторно границы сердца в норме.

Тоны сердца ясные, патологических шумов нет. ЧСС = Ps=72 уд/мин. АД – 120/85 мм.рт.ст. Грудная клетка развита правильно. ЧДД = 18/мин. Дыхание смешанное, аускультативно – везикулярное. Живот симметричный, не вздут, при пальпации безболезненный. Печень не пальпируется, перкуторно нижний край печени по реберной дуге. Селезенка не пальпируется. Область почек не изменена, почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. В динамике проводится мониторинг основных острофазных показателей (СРБ, СОЭ, оценка уровня лейкоцитов (рис. 4-6)), ОАМ (без патологических изменений).

Таким образом, у данного пациента с детства отмечается симптоматика ПБ.

Точный диагноз (генетически подтвержденный) был выставлен в 2017 году. В связи с частыми обострениями и активным течением болезни в 2018 году был назначен Канакинумаб, который является единственным зарегистрированным препаратом в России для лечения заболеваний, протекающих с синдромом периодической лихорадки, а также профилактики развития амилоидоза. В течение года на фоне приема Канакинумаба в первые 6 месяцев отмечалось два приступа, уменьшение их интенсивности и продолжительности. На момент осмотра (через год) была достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия, отмечена хорошая переносимость препарата.

Заключение

Таким образом, пациент А. с раннего детства страдает тяжелым мультисистемным воспалительным орфанным (редким) заболеванием генетической природы. Длительное время пациенту были установлены различные диагнозы – вегетососудистая дистония, синдром раздраженного кишечника, хронический гастродуоденит, полиартрит неуточненный, проводилось соответствующее лечение без значительного успеха. Правильный диагноз был поставлен лишь в 2017 году. Затруднение диагностики можно объяснить наличием у пациента смешанной формы ПБ, которая объединяет симптомы артралгической, абдоминальной, лихорадочной или псевдомалярийной форм. Кроме этого, диагноз должен подтверждаться нерутинным, дорогостоящим генетическим исследованием. Единственным методом лечения, способным купировать проявления заболевания и предотвратить жизнеугрожающее поражение почек (амилоидоз), является применение генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ИЛ-1β. Единственным препаратом этой группы, зарегистрированным в России, является канакинумаб (Иларис®) [8]. С момента постановки диагноза по настоящий день пациент находится на лечении генно-инженерным препаратом канакинумабом (Иларис®) в дозе 150 мг 1 раз в 8 недель. Спустя 6 месяцев после приема препарата у пациента наступила полная клинико-лабораторная ремиссия.

Литература

1. *Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2013;7(1):24-30.*
2. *Centola M., Aksentijevich I., Kastner D.L. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. Hum Mol Genet. 1998;7(10):1581-8.*
3. *Savic S., Dickie L.J., Battellino M., et al. Familial Mediterranean fever and related periodic fever syndromes/autoinflammatory diseases. Curr Opin Rheumatol. 2012;24(1):103-12.*
4. *Амарян Г.Г. Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) у детей. Медицинский Совет. 2017;(19):222-228.*
5. *Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Емельянова А.А., и др. Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни). Медицинский алфавит. 2020;(31):9- 15.*
6. *Жогова О.В., Лагунова Н.В., Ивановский С.В., и др. Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):339-344.*
7. *Рамеев В.В., Козловская Л.В., Чегаева Т.В. и др. Современные представления о периодической болезни и клинические рекомендации по диагностике и лечению. Клин. фармакология и терапия. 2018;27(2):18-26*
8. *Моисеев С.В. Канакинумаб в лечении периодической болезни и других аутовоспалительных заболеваний – исследование CLUSTER. Клин.*

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