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

КТЖ

№1 / 2023 год / www.crimtj.ru

№ 1

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.

№1, 2023 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 16.02.2023 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,

INSTITUTE "MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY"

CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский терапевтический журнал

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

Frequency: quarterly

Published from 2004.

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

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

#1, 2023

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

Видеокапсульная эндоскопия и аппаратная энтероскопия в диагностике и лечении патологии тонкой кишки 5
И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди

«Клинические маски» билиарной патологии 12
И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, Е.И. Григоренко

Значение водородных дыхательных тестов при непереносимости углеводов в положениях Европейского консенсуса. 20
И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Т.А. Цапяк

Остеосаркопения 29
И.Л. Кляритская, И.А. Иськова, Т.А. Цапяк, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.И. Стилиди

В помощь практическому врачу

Диагностика и лечение перикардитов, основные положения клинических рекомендаций 2022 года 35
О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

Основные подходы к снижению периоперационных кардиальных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах 40
Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, В.В. Килесса, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна

Необходимость применения витамина Д при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей (часть 1). 47
Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, О.П. Миклин

Оригинальные исследования

Использование гомеопатического препарата «Траумель-С» в лечении хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом 51
Л.Х. Дурягина, С.А. Демьяненко, Л.А. Дегтярева, М.Н. Морозова, Т.А. Дубровина-Парус, О.В. Дорофеева, Г.А. Сакаев

Особенности микроциркуляции в тканях пародонта как отражение системных микроциркуляторных нарушений у пациентов с клиническими проявлениями инсулинорезистентности 57
Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

Изучение показателей эндогенной интоксикации у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 63
Н.Е. Моногарова, Е.Ю. Бойко, К.Н. Бородий, Е.Д. Якубенко

Фармакологические возможности и клинические результаты использования системного изотретиноина в лечении пациентов с угревой болезнью 68
Д.В. Прохоров, М.Р. Абдулкаирова, А.А. Путилова, Н.Л. Иванцова, М.Б. Испирьян

Оценка сравнительной динамики ренальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией на фоне стандартной терапии первого шага 73
Э.Ю. Турна, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

Contents

Lectures and Reviews

Video capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy in the diagnosis and treatment of small intestine pathology.....5
I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidy

"Clinical masks" of biliary pathology 12
I.L. Kliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, E.I. Grigorenko

Significance of hydrogen breath tests in carbohydrate intolerance in the European Consensus provisions 20
I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivy, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak

Osteosarcopenia.....29
I.L. Kliaritskaia, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, E.I. Stilidi

To help the practitioner

Diagnosis and treatment of pericarditis, the main points of the clinical recommendations, 2022 ..35
O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

Main approaches to reduction of perioperative of cardiac complications in noncardiac surgical interventions 40
Y.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, V.V. Kilessa, E.A. Itzkova, E.Y. Turna

The need for vitamin D in diseases of the upper and lower respiratory tract (part 1).....47
N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, Yu.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, O.P. Miklin

Original articles

Use of the Traumel-S homeopathic preparation in the treatment of severity II chronic generalized periodontitis in patients with diabetes mellitus.....51
L.Kh. Duryagina, S.A. Demyanenko, L.A. Degtyareva, M.N. Morozova, T.A. Dubrovina-Parus, O.V. Dorofeeva, G.A. Sakaev

Features of microcirculation in periodontal tissues as a reflection of systemic microcirculatory disorders in patients with clinical manifestations of insulin resistance.....57
D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley

The study of indicators of endogenous intoxication in patients with bronchial asthma in combination with gastroesophageal reflux disease 63
N.E. Monogarova, E.Yu. Boyko, K.N. Borodiy, E.D. Yakubenko

Pharmacological possibilities and clinical results of the use of systemic isotretinoin in the treatment of patients with acne.....68
D.V. Prokhorov, M.R. Abdulkairova, A.A. Putilova, N.L. Ivantsova, M.B. Ispiryan

Evaluation of the comparative dynamics of renal dysfunction in patients with arterial hypertension against the background of standard first-step therapy 73
E.U. Turna, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

Лекции и обзоры

Видеокапсульная эндоскопия и аппаратная энтероскопия в диагностике и лечении патологии тонкой кишки

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди

Video capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy in the diagnosis and treatment of small intestine pathology

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidy

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

Ключевые слова: видеокапсула, тонкая кишка, эндоскопия, лечение, диагностика, рекомендации

Резюме

Видеокапсульная эндоскопия и аппаратная энтероскопия в диагностике и лечении патологии тонкой кишки

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди

В нашей статье мы рассмотрели клинические аспекты применения видеокапсульной эндоскопии для диагностики различных видов патологии тонкой кишки, основываясь на наиболее современных научных данных, включая обновлённные рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии.

Учитывая высокую степень безопасности капсульной эндоскопии, ее переносимость пациентами и ее потенциал для визуализации всей слизистой тонкой кишки, при подозрении на тонкокишечное кровотечение, в качестве обследования первой линии рекомендуется проводить капсульную эндоскопию тонкой кишки, перед применением других эндоскопических и рентгенологических диагностических тестов.

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*

Мошко Юрий Александрович, *кандидат медицинских наук, доцент 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:crimtj@mail.ru*

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*

Иськова Ирина 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 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*

Максимова Елена Владимировна, *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». HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Стилиди Елена Игоревна, *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». aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

У пациентов с подозрением на тонкокишечное кровотечение или при железодефицитной анемии ESGE рекомендует проводить капсульную эндоскопию тонкой кишки сразу, без предшествующей эзофагогастродуоденоскопии.

В отдельных случаях, в качестве альтернативного теста первой линии, ESGE предлагает использовать аппаратную энтероскопию так как она позволяет проводить диагностику и лечение в рамках одной и той же процедуры.

Пациентам с подозрением на тонкокишечное кровотечение, при получении отрицательного результата капсульной эндоскопии тонкой кишки, рекомендуется проводить консервативное лечение.

Для подтверждения и, при необходимости, лечения поражений, выявленных при капсульной эндоскопии тонкой кишки, рекомендуется проводить аппаратную энтероскопию.

Пациентам с подозрением на тонкокишечное кровотечение при получении отрицательных результатов видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки, ESGE рекомендует проводить консервативное лечение.

Ключевые слова: видеокапсула, тонкая кишка, эндоскопия, лечение, диагностика, рекомендации

Abstract

Video capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy in the diagnosis and treatment of small intestine pathology

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidy

In our article, we reviewed the clinical aspects of the use of video capsule endoscopy for the diagnosis of various types of small bowel pathology, based on the most recent scientific data, including updated recommendations from the European Society for Gastrointestinal Endoscopy.

Given the high safety of capsule endoscopy, its tolerability by patients, and its potential to visualize the entire mucosa of the small intestine, when small bowel bleeding is suspected, small bowel capsule endoscopy is recommended as a first-line investigation, before other endoscopic and radiological diagnostic tests are used.

In patients with suspected small bowel bleeding or iron deficiency anemia, ESGE recommends performing small bowel capsule endoscopy immediately, without prior esophagogastroduodenoscopy.

In some cases, as an alternative first-line test, ESGE suggests the use of device-assisted enteroscopy, as it allows diagnosis and treatment within the same procedure.

Patients with suspected small bowel bleeding who receive a negative small bowel capsule endoscopy should be treated conservatively.

Device-assisted enteroscopy is recommended to confirm and, if necessary, treat lesions identified by small bowel capsule endoscopy.

For patients with suspected small bowel bleeding who receive negative small bowel video capsule endoscopy, ESGE recommends conservative treatment.

Keywords: video capsule, small intestine, endoscopy, treatment, diagnostics, recommendations

Видеокапсульная эндоскопия с момента своего появления в клинической практике в 2001 году радикально изменила диагностические подходы в гастроэнтерологии. Она позволила эндоскописту неинвазивно визуализировать всю тонкую кишку [1]. За последние 5 лет капсульная эндоскопия достигла впечатляющих успехов. Этот метод сегодня позволяет диагностировать патологию как верхних отделов желудочно-кишечного тракта, так и толстой кишки; выпускаются всё новые типы видеокапсул, происходит интеграция искусственного интеллекта в эту революционную технологию.

Путь видеокапсульной эндоскопии от проекта к клинической практике начался в 1981 году, когда военный инженер Gavriel Iddan и гастроэнтеролог Eitan Scapa решили проблему осмотра всей тонкой кишки, которую нельзя было выполнить с помощью волоконно-оптических методов [2]. Их работа, а также усилия многих талантливых физиков и инженеров, позволили создать первую в мире видеокапсулу.

Paul Swain, один из изобретателей видеокапсулы, был первым человеком, который в 1999 г. проглотил капсулу для тонкой кишки, испытав её на себе [2]. Клиническое использование видеокапсул началось в 2001 г., а первая международная конференция по капсульной эндоскопии состоялась в 2002 г. Клинический успех, переносимость, удобство и профиль безопасности капсульной эндоскопии вдохновили инженеров и врачей на создание видеокапсул, пригодных к осмотру пищевода, желудка и толстой кишки.

Видеокапсулы непрерывно совершенствуются, предлагаются новые методики их применения, повышается качество записываемого изображения. Например, недавно была выпущена новая видео-

Рис.1. Видеокапсула PillCam Crohn's (Medtronic)

капсула PillCam Crohn's (PCC) (Medtronic, Дублин, Ирландия), рекомендуемая в частности, для диагностики болезни Крона. PCC содержит аккумулятор с длительным сроком службы (до 14 часов), две широкоугольные камеры с регулируемой частотой кадров, охватывающие практически полную оркружность – 344°. Капсула комплектуется программным обеспечением (Rapid 9), которое обеспечивает эффективное считывание изображений как для тонкой, так и для толстой кишки.

В нашей статье мы рассмотрим клинические аспекты применения видеокапсульной эндоскопии для диагностики различных видов патологии тонкой кишки, основываясь на наиболее современных научных данных, включая обновлённые рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии – ESGE [3].

Учитывая высокую степень безопасности капсульной эндоскопии, ее переносимость пациентами и ее потенциал для визуализации всей слизистой тонкой кишки, при подозрении на тонкокишечное кровотечение, в качестве обследования первой линии рекомендуется проводить капсульную эндоскопию тонкой кишки, перед применением других эндоскопических и рентгенологических диагностических тестов.

Для того, чтобы улучшить качество диагностики и последующего лечения больного, капсульную эндоскопию тонкой кишки рекомендуется проводить как можно скорее после эпизода манифестного кровотечения, в идеале – в течение 48 часов.

У пациентов с подозрением на тонкокишечное кровотечение или при железодефицитной анемии ESGE рекомендует проводить капсульную эндоскопию тонкой кишки сразу, без предшествующей эзофагогастродуоденоскопии.

В отдельных случаях, в качестве альтернативного теста первой линии, ESGE предлагает использовать аппаратную энтероскопию, так как она позволяет проводить диагностику и лечение в рамках одной и той же процедуры.

Пациентам с подозрением на выраженное тонкокишечное кровотечение, ESGE рекомендует проводить аппаратную энтероскопию, которую оптимально осуществлять не позднее 48-72 часов после эпизода кровотечения.

В случаях, когда видеокапсульная эндоскопия тонкой кишки недоступна или противопоказана, у пациентов с подозрением на тонкокишечное кровотечение, ESGE предлагает в качестве первого диагностического теста применять аппаратную энтероскопию или специализированную визуализацию поперечного сечения тонкой кишки (КТ-энтерографию или МР-энтерографию).

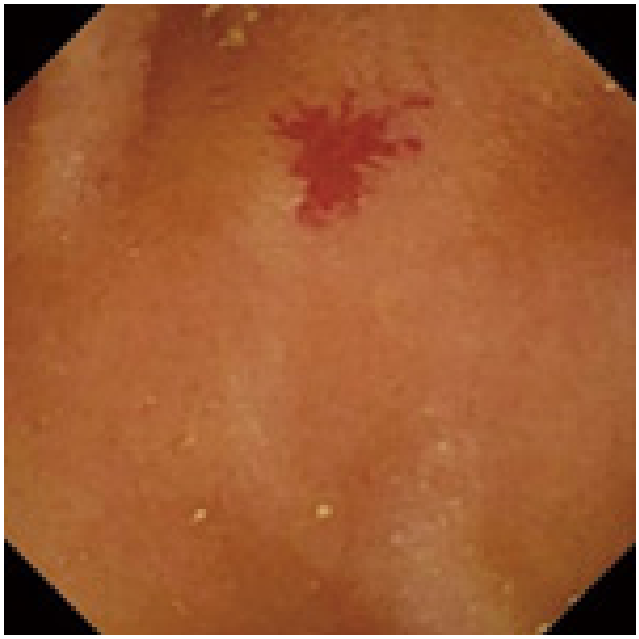

Рис. 2. Телеангиэктазия тонкой кишки

Пациентам с подозрением на тонкокишечное кровотечение, при получении отрицательного результата капсульной эндоскопии тонкой кишки, рекомендуется проводить консервативное лечение.

Для подтверждения и, при необходимости, лечения поражений, выявленных при капсульной эндоскопии тонкой кишки, рекомендуется проводить аппаратную энтероскопию.

Пациентам с подозрением на тонкокишечное кровотечение при получении отрицательных результатов видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки, ESGE рекомендует проводить консервативное лечение.

У пациентов с подозрением на кровотечение из

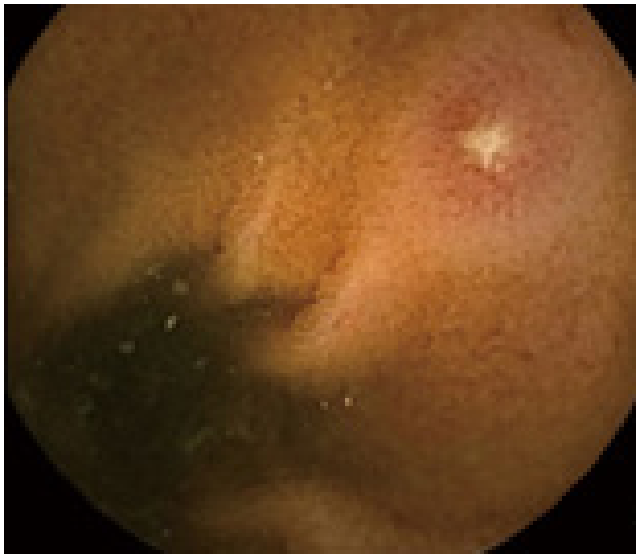

Рис. 3. Эрозия тонкой кишки

Рис. 4. Эндоскоп Olympus PowerSpiral для проведения аппаратной энтероскопии

тонкой кишки и отрицательными результатами видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки, у которых есть продолжающееся явное кровотечение или имеется потребность в повторных переливаниях крови, ESGE рекомендует дальнейшее обследование с использованием или повторной видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки, или аппаратной энтероскопии, или КТ- или МР-энтерографии.

Если пациентам с железодефицитной анемией показано обследование тонкой кишки, то в качестве обследования первой линии рекомендуется проводить капсульную эндоскопию тонкой кишки.

ESGE рекомендует илеоколоноскопию в качестве первого эндоскопического исследования для обследования пациентов с подозрением на болезнь Крона.

Пациентам с подозрением на болезнь Крона и отрицательными результатами илеоколоноскопии, в качестве начального диагностического метода для исследования тонкой кишки рекомендуется проводить видеокапсульную эндоскопию тонкой кишки, при условии отсутствия признаков обструкции или стеноза кишечника.

Пациентам с неинформативными результатами визуализации поперечного сечения тонкой кишки, полученными при проведении мультидетекторной компьютерной томографии брюшной полости, следует провести видеокапсульную эндоскопию тонкой кишки, если врач считает, что это может повлиять на тактику ведения пациента.

Пациентам с установленным диагнозом болезни Крона, перед осуществлением капсульной эндоскопии, для оценки проходимости тонкой кишки рекомендуется использовать растворимую капсулу «PillCam Patency», чтобы уменьшить риск задержки капсулы. Капсула Patency имеет миниатюрные размеры, сравнимые с капсулой PillCam SB3, и состоит из оболочки, внутри которой находится маленькая рентгеноконтрастная метка. Попав в ЖКТ, эта капсула начинает растворяться через 30 часов, поэтому, даже в случае задержки в организме на более долгий срок, она начнет разрушаться, и мелкие ее частички выведутся естественным путем или растворятся.

Рис. 5. Растворимая пробная капсула PiullCam Patency

В случае задержки капсулы в кишечнике, ESGE рекомендует сначала проводить консервативное лечение.

При необходимости удаления инородных тел из тонкой кишки у пациентов без острой кишечной непроходимости, в качестве альтернативы хирургической операции, ESGE рекомендует проводить аппаратную энтероскопию.

Пациентам с хирургически измененной анатомией гастродуоденальной зоны, за исключением пациентов после резекции желудка по Бильрот II, для лечения панкреатобилиарных заболеваний в качестве эндоскопического подхода первой линии рекомендуется проводить аппаратную энтероскопию в сочетании с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией.

ESGE рекомендует прекращение приема как селективных, так и неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе кратковременного применения, а также низких доз аспирина и/или аспирина с кишечнорастворимой оболочкой (если состояние пациента позволяет), по крайней мере, за 4 недели до капсульной эндоскопии, поскольку эти препараты могут индуцировать поражение слизистой оболочки тонкой кишки, которые неотличимы от изменений, вызванных болезнью Крона

Пациентам, подозрительным на Болезнь Крона, с неинформативной илеоколоноскопией, при наличии подтверждающих этот диагноз данных, полученных с помощью КТ или МРТ-методов визуализации поперечного сечения тонкой кишки (КТ-энтерография и МР-энтерография) или капсульной эндоскопии тонкой кишки, ESGE рекомендует проводить аппаратную энтероскопию с биопсией тонкой кишки.

ESGE предполагает, что видеокапсульная эндоскопия тонкой кишки может быть полезна для оценки распространенности болезни Крона, а также для мониторинга и управления тактикой «лечение до достижения цели».

С целью повышения качества видеокапсульного

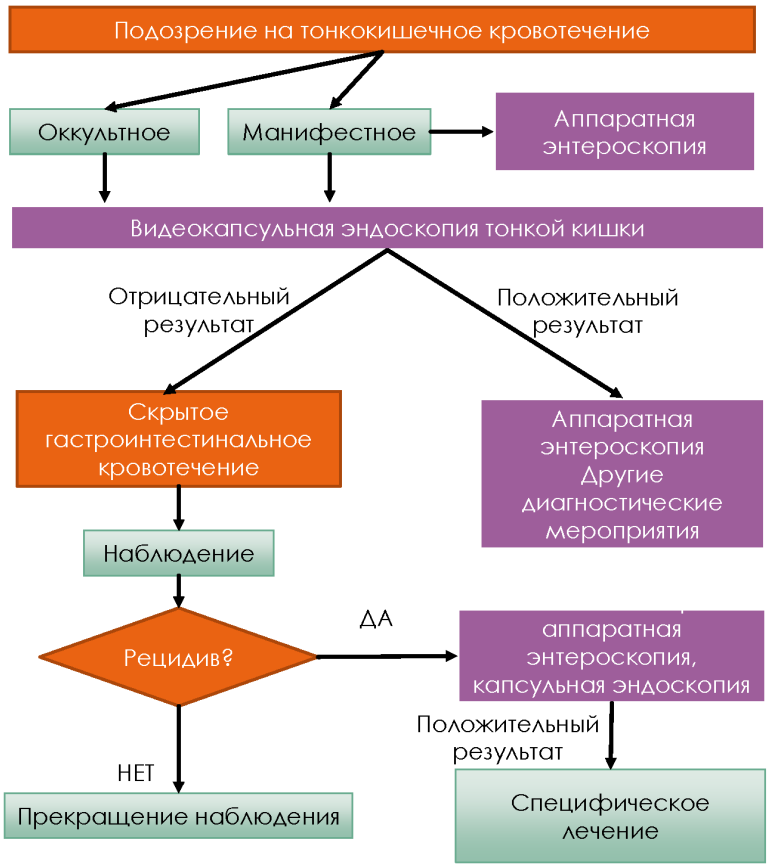

Рис. 6. Тактика врача при подозрении на тонкокишечное кровотечение [3].

эндоскопического наблюдения за пациентами при долговременной оценке течения болезни Крона тонкой кишки и ее ответа на медикаментозное лечение (используя в качестве критерия конечной точки заживление слизистой) ESGE рекомендует использовать показатели активности (такие как индекс Lewis и индекс активности болезни Крона при капсульной эндоскопии [Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index – CEDCAI]).

В случае, если показано эндоскопическое вмешательство на тонкой кишке, например, дилатация стриктур тонкой кишки при болезни Крона, извлечение оставшейся капсулы или лечение тонкокишечного кровотечения, ESGE рекомендует использовать аппаратную энтероскопию.

При семейном аденоматозном полипозе ESGE рекомендует проводить наблюдение за проксимальным отделом тонкой кишки с использованием обычных эндоскопов с торцевой оптикой или эндоскопов с боковой оптикой.

При семейном аденоматозном полипозе ESGE рекомендуется проведение видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки, или или КТ- или МР-энтерографии, в том случае, когда необходимо исследование средне-дистальных отделов тонкой кишки. ESGE также рекомендует капсульную эндоскопию тонкой кишки или магнитно-резонансную энтерографию для наблюдения за тонкой кишкой у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса, в зависимости от доступности метода и предпочтений пациента.

При больших (> 15 мм) или симптоматических полипах, выявленных при рентгенологическом исследовании или видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса, ESGE рекомендует аппаратную энтероскопию с полипэктомией.

У пациентов с повышенным риском развития опухоли тонкой кишки ESGE в качестве диагностического метода рекомендует применять видеокапсульную эндоскопию тонкой кишки. При подозрении на опухоль тонкой кишки не рекомендуются проводить другие специальные исследования перед видеокапсульной эндоскопией тонкой кишки, за исключением случаев, когда есть риск задержки капсулы в кишке. Если визуализирующие исследования уже выявили подозрение на опухоль тонкой кишки, ESGE рекомендует вместо капсульной эндоскопии тонкой кишки рассмотреть вопрос о проведении аппаратной энтероскопии. Если видеокапсульная эндоскопия выявляет опухоль тонкой кишки с высокой диагностической достоверностью, ESGE рекомендует визуализацию поперечного сечения кишки (КТ-энтерографию или МР-энтерографию) для определения стадии опухоли и подтверждения её операбельности. При сомнительном диагнозе опухоли тонкой кишки по результатам видеокапсульной эндоскопии, рекомендуется взятие биопсии и

татуировка локализации опухоли с помощью аппаратной энтероскопии. При обнаружении субэпителиального образования во время видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки, рекомендуется уточнение диагноза с помощью аппаратной энтероскопии или методов визуализации поперечного сечения тонкой кишки, в зависимости от наличия технической возможности и опыта специалистов.

ESGE предлагает рассмотреть возможность энтероскопической установки саморасширяющихся металлических стентов для паллиативной терапии злокачественных стриктур тонкой кишки малых размеров как альтернативу хирургическому вмешательству.

Для диагностики целиакии проведение видеокапсульной эндоскопии в настоящее время не рекомендуется. ESGE рекомендует использовать капсульную эндоскопию тонкой кишки только в случаях сомнительного диагноза целиакии, поскольку это необходимо для установки окончательного диагноза и лечения. Видеокапсульная эндоскопия также показана в случае рефрактерной к лечению целиакии как для уточнения диагноза, так и для мониторинга результатов лечения, возможно с последующим проведением аппаратной энтероскопии.

Литература

1. *Iddan GJ, et al. Gastrointest Endosc Clin North Am. 2004;14(1):1-9.*
2. *Adler SN. Ann Transl Med. 2017;5(9):194.*
3. *Marco Pennazio, Emanuele Rondonotti et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. Endoscopy. DOI 10.1055/a-1973-3796*
4. *Pennazio M, Spada C, Eliakim R et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endos- copy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2015; 47: 352-386 doi:10.1055/s-0034-1391855*
5. *David M. Richards. Capsule Endoscopy Past Present and Future. Gastroenterology & Endoscopy News, Dec. 2022*
6. *Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336: 924-926 doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD*
7. *Hassan C, Ponchon T, Bisschops R et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Publications Policy – Update 2020. Endoscopy 2020; 52: 123-126 doi:10.1055/a-1067-4657*
8. *Gerson LB, Fidler JL, Cave DR et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of small bowel bleeding. Am J Gastroenterol 2015; 110: 1265-1287 doi:10.1038/ajg.2015.246*
9. *Liao Z, Gao R, Xu C et al. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic re- view. Gastrointest Endosc 2010; 71: 280-286 doi:10.1016/j.gie.2009.09.031*
10. *Teshima CW, Kuipers EJ, van Zanten SV et al. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 796-801 doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06530.x*
11. *Cortegoso Valdivia P, Skonieczna-Żydecka K, Elosua A et al. Indications, detection, completion and retention rates of capsule endos- copy in two decades of use: a systematic review and meta-analysis. Diagnostics 2022; 12: 1105 doi:10.3390/diagnostics12051105*
12. *Leusse A, Vahedi K, Edery J et al. Capsule endoscopy or push en- teroscopy for first-line exploration of obscure gastrointestinal bleeding? Gastroenterology 2007; 132: 855-862 doi:10.1053/j.gastro.2006.12.002*
13. *Wang Z, Chen J, Liu J et al. CT enterography in obscure gastrointes- tinal bleeding: A systematic review and meta-analysis: CT entero- graphy for OGIB. J Med Imaging Radiat Oncol 2013; 57: 263-273 doi:10.1111/1754-9485.12035*
14. *Saperas E, Dot J, Videla S et al. Capsule endoscopy versus computed tomographic or standard angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 2007; 102: 731-737 doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01058.x*
15. *Hartmann D, Schmidt H, Bolz G et al. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. Gastrointest En- dosc 2005; 61: 826-832 doi:10.1016/S0016-5107(05)00372-X*
16. *Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. Gastroenterology 2004; 126: 643-653*
17. *Kuo JR, Pasha SF, Leighton JA. The clinician's guide to suspected small bowel bleeding. Am J Gastroenterol 2019; 114: 591-598 doi:10.1038/s41395-018-0424-x*
18. *Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS et al. Antithrombotic treatment is associated with small-bowel video capsule endoscopy posi- tive findings in obscure gastrointestinal bleeding: a systematic re- view and meta-analysis. Dig Dis Sci 2019; 64: 15-24 doi:10.1007/ s10620-018-5292-0*
19. *Toskas A, Laskaratos F-M, Coda S. Virtual chromoendoscopy in capsule endoscopy: a narrative review. Diagnostics 2022; 12: 1818 doi:10.3390/diagnostics12081818*
20. *Rezapour M, Amadi C, Gerson LB. Retention associated with video capsule endoscopy: systematic review and meta-analysis. Gastroin- test Endosc 2017; 85: 1157-1168.e2 doi:10.1016/j.gie.2016.12.024*
21. *He B, Yang J, Xiao J et al. Accuracy of computed tomographic enterography for obscure gastrointestinal bleeding: a diagnostic meta-a- nalysis. Acad Radiol 2018; 25: 196-201 doi:10.1016/j.acra.2017.09.001*
22. *Unno M, Hashimoto S, Shimizu K et al. Combined use of computed tomography enterography/enteroclysis and capsule endoscopy im- proves the accuracy of diagnosis of small bowel bleeding. Intern Med 2021; 60: 2545-2555 doi:10.2169/internalmedicine.6785-20*
23. *Rondonotti E, Koulaouzidis A, Georgiou J et al. Small bowel tumours: update in diagnosis and management. Curr Opin Gastroenterol 2018; 34: 159-164 doi:10.1097/MOG.0000000000000428 [20] Cortegoso Valdivia P, Skonieczna-Żydecka K, Pennazio M et al. Cap- sule endoscopy transit-related indicators in choosing the insertion route for double-balloon enteroscopy: a systematic review. Endosc Int Open 2021; 09: E163–E170 doi:10.1055/a-1319-1452*
24. *Gurudu SR, Bruining DH, Acosta RD et al. The role of endoscopy in the management of suspected small-bowel bleeding. Gastrointest Endosc 2017; 85: 22-31 doi:10.1016/j.gie.2016.06.013*
25. *Enns RA, Hookey L, Armstrong D et al. Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy. Gastroenterology 2017; 152: 497-514 doi:10.1053/j.gastro.2016.12.032*
26. *Zhao R, Nakamura M, Wu S et al. The role of early video capsule endoscopy in the diagnosis and prognosis of obscure gastrointesti- nal bleeding: A multi-center propensity score matching study. J Gas- troenterol Hepatol 2021; 36: 2540-2548 doi:10.1111/jgh.15491*
27. *Chao C-C, Mo L-R, Hu SC. The optimal timing for using capsule endoscopy for patients with gastrointestinal bleeding. BioMed Res Int 2021; 2021: 1-5 doi:10.1155/2021/7605324*
28. *Kim SH, Keum B, Chun HJ et al. Efficacy and implications of a 48-h cutoff for video capsule endoscopy application in overt obscure gastrointestinal bleeding. Endosc Int Open 2015; 3: E334-338 doi:10.1055/s-0034-1391852*
29. *Wood AR, Ham SA, Sengupta N et al. impact of early video capsule endoscopy on hospitalization and post-hospitalization outcomes: a propensity score-matching analysis. Dig Dis Sci 2021: doi:10.1007/ s10620-021-07239-0*
30. *Iio S, Oka S, Tanaka S et al. Clinical utility of emergency capsule endoscopy for diagnosing the source and nature of ongoing overt obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Res Pract 2019; 2019: 5496242 doi:10.1155/2019/5496242*
31. *Song JH, Kim JE, Chung HH et al. Video capsule endoscopy optimal timing in overt obscure gastrointestinal bleeding. Diagnostics 2022; 12: 154 doi:10.3390/diagnostics12010154*
32. *Gomes C, Pinho R, Rodrigues A et al. Impact of the timing of capsule endoscopy in overt obscure gastrointestinal bleeding on yield and rebleeding rate – is sooner than 14 d advisable? World J Gastrointest Endosc 2018; 10: 74-82 doi:10.4253/wjge.v10.i4.74 [30] Uchida G, Nakamura M, Yamamura T et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic and therapeutic yield of small bowel endoscopy in patients with overt small bowel bleeding. Dig Endosc 2021; 33: 66-82 doi:10.1111/den.13669*
33. *Estevinho MM, Pinho R, Fernandes C et al. Diagnostic and therapeu- tic yields of early capsule endoscopy and device-assisted enterosco- py in the setting of overt GI bleeding: a systematic review with meta- analysis. Gastrointest Endosc 2022; 95: 610-625.e9 doi:10.1016/j.gie.2021.12.009*
34. *Elli L, Scaramella L, Tontini GE et al. Clinical impact of videocapsule and double balloon enteroscopy on small bowel bleeding: Results from a large monocentric cohort in the last 19 years. Dig Liver Dis 2022; 54: 251-257 doi:10.1016/j.dld.2021.07.014*
35. *Riccioni ME, Tortora A, Costamagna G. Editorial – Video-capsule endoscopy: a test with no contraindications? Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24: 13105-13106 doi:10.26355/eur- rev_202012_24220*
36. *Lange J, Shah A, Meltzer AC. Video capsule endoscopy beyond the gastrointestinal suite. Gastrointest Endosc Clin N Am 2021; 31: 377-385*

doi:10.1016/j.giec.2020.12.005

37. Bisschops R, Areia M, Coron E et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy 2016; 48: 843-864 doi:10.1055/s-0042-113128

38. Kaminski M, Thomas-Gibson S, Bugajski M et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy 2017; 49: 378-397 doi:10.1055/s-0043-103411

39. Innocenti T, Dragoni G, Roselli J et al. Non-small-bowel lesions identification by capsule endoscopy: A single centre retrospective study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021; 45: 101409 doi:10.1016/j.clinre.2020.03.011

40. Clere-Jehl R, Sauleau E, Ciuca S et al. Outcome of endoscopy-negative iron deficiency anemia in patients above 65: A longitudinal multicenter cohort. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e5339 doi:10.1097/MD.0000000000005339

41. Riccioni ME, Urgesi R, Cianci R et al. Obscure recurrent gastrointestinal bleeding: a revealed mystery? Scand J Gastroenterol 2014; 49: 1020-1026 doi:10.3109/00365521.2014.898327 [40] Akin FE, Yurekli OT, Demirezer Bolat A et al. Analysis of non-small bowel lesions detected by capsule endoscopy in patients with po- tential small bowel bleeding. Diagn Ther Endosc 2016; 2016: 1-5 doi:10.1155/2016/9063293

Лекции и обзоры

«Клинические маски» билиарной патологии

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, Е.И. Григоренко

“Clinical masks” of biliary pathology

I.L. Kliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, E.I. Grigorenko

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

Ключевые слова: клинические маски, билиарная патология, диагностика, дифференциальная диагностика.

Резюме

«Клинические маски» билиарной патологии

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, Е.И. Григоренко

В развитии и прогрессировании билиарной патологии, а также вовлечении в патологический процесс сопряженных органов пищеварительной системы имеет значение множество факторов, которые проанализированы в данной работе.

В статье систематизированы литературные данные о разнообразных вариантах течения («клинических масках») билиарной патологии. Анализируются механизмы формирования коморбидности, сложности диагностики и дифференциальной диагностики разнообразных патологических состояний, ассоциируемых с патологией желчного пузыря и желчевыделительной системы. Знание этих «клинических масок» очень важно, потому что оно расширяет наше представление о патологии, заметно сокращает диагностический поиск, сужает круг нозологий, между которыми следует проводить дифференциальную диагностику.

Авторами статьи представлено краткое описание наиболее часто встречающихся вариантов течения билиарной патологии. Среди них обозначены следующие «клинические маски»: кожная, кардиальная, тиреотоксическая, туберкулезная, ревматическая, желудочно-кишечная, пищеводная, вегетативной дисфункции, панкреатическая, колитоподобная, диспепсическая.

В связи с большим количеством вариантов масок необходимо включать в круг нозологий, подлежащих диагностике, заболевания, симптоматику которых могут симулировать «клинические

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*

Стилиди Елена Игоревна, *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». aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Максимова Елена Владимировна, *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». HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

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

Иськова Ирина 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 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*

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*

маски» гепатобилиарной патологии. С учетом этого, дан единый алгоритм диагностики, позволяющий поставить правильный диагноз и выбрать наиболее рациональную терапию.

Ключевые слова: клинические маски, билиарная патология, диагностика, дифференциальная диагностика.

Abstract

“Clinical masks” of biliary pathology

I.L. Kliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, E.I. Grigorenko

In the development and progression of biliary pathology, as well as the involvement of the associated organs of the digestive system in the pathological process, many factors are important, which are analyzed in the framework of this work.

The article systematizes the literature data of different biliary tract disorder variants (“clinical masks”). The mechanisms of formation of comorbidity, the complexity of diagnosis and differential diagnosis of various pathological conditions associated with the pathology of the gallbladder and biliary system are analyzed. The knowledge of these «clinical masks» is very important, because it expands our understanding of the pathology, significantly reduces the diagnostic search, and narrows the range of nosologies between which differential diagnosis should be carried out.

The authors of the article present a brief description of the most common variants of the course of biliary pathology. Among them are the following «clinical masks»: skin, cardiac, thyrotoxic, tuberculosis, rheumatic, gastrointestinal, esophageal, autonomic dysfunction, pancreatic, colitis-like, dyspeptic.

Due to the large number of mask, it is necessary to include in the range of nosologies to be diagnosed those diseases whose symptoms can simulate “clinical masks” of hepatobiliary pathology. A single diagnostic algorithm is given that allows you to make the correct diagnosis and choose the most rational therapy.

Key words: clinical masks, biliary pathology, diagnostics, differential diagnostics.

Введение

В последние годы в индустриально развитых странах отмечена тенденция к повышению частоты диагностики дисфункции желчных путей одновременно с увеличением распространенности других функциональных заболеваний органов пищеварения. Это можно объяснить особенностями стиля жизни современных жителей развитых стран (чрезмерное содержание углеводов в пище, недостаточная двигательная активность, в результате чего повышается риск образования литогенной желчи и нарушается моторика желчных путей), «эпидемией» ожирения, а отчасти также появлением высокоточных методов обследования.

В настоящее время не вызывает сомнения, что желчный пузырь, являясь висцеральным органом, находится под контролем многочисленных регулирующих влияний со стороны центральной нервной системы, периферической и энтеральной нервной системы, гормонов и желудочно – кишечных пептидов, которые обеспечивают синхронизацию последовательных физиологических процессов желчевыделения. Идентифицируя единый биологический механизм изменения функционального состояния желчевыделительной системы, можно предположить, что нарушения двигательной функции обусловлены иерархией патофизиологических реакций со стороны вышеперечисленных систем.

Билиарная система включает следующие органы и анатомические структуры: печень, желчный пузырь, желчные протоки и сфинктеры. Данные анатомические образования в условиях патологии формируют клинический симптомокомплекс, который включает боль в животе – от постоянной, продолжительной (часы, сутки) до приступообразной по типу печеночной колики. Болевые ощущения локализуются в эпигастральной области, либо в правом подреберье с иррадиацией в правое надплечье или межлопаточную область, может сопровождаться тошнотой или рвотой, горечью во рту [7].

Указанный симптомокомплекс формируется функциональными расстройствами либо изменением чувствительности рецепторов органов билиарной системы. При первичных функциональных расстройствах структурные, биохимические и неврологические изменения отсутствуют, в связи с чем симптомокомплекс может иметь различные проявления – маски, которые мы должны знать и учитывать в диагностике [1].

Билиарная патология (БП) чрезвычайно распространена среди всех возрастных групп. Частота заболеваний билиарной системы в экономически развитых странах составляет в популяции, по официальным данным, 10-15%. Каждая пятая женщина и каждый пятнадцатый мужчина в возрасте старше 20 лет страдают функциональными расстройствами желчного пузыря, холециститом, желчнокаменной болезнью (ЖКБ) или перенесли холецистэктомию. Фактическая же распространенность заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей представляется значительно более высокой.

В течение длительного времени эти патологические состояния могут протекать бессимптомно, рецидивируя с разной степенью выраженности

клиники при погрешностях питания, употреблении алкоголя, некоторых лекарственных препаратов, физических нагрузках или эмоциональном перенапряжении. В литературе описаны атипичные формы течения БП, которые проявляются в стертости, необычности симптоматики, а также в ее нивелировании другими, не свойственными заболеванию симптомами. Наличие клинических «масок» БП чаще всего ассоциируется с ЖКБ, однако они в равной степени свойственны и другим заболеваниям желчевыводящей системы как органического, так и функционального характера.

Таким образом, наряду с наиболее часто встречаемым вариантом течения патологического билиарного симптомокомплекса, существуют и другие варианты, которые в клинической практике носят название «клинические маски». Наиболее распространенные варианты представлены в таблице 1.

Такое разнообразие вариантов течения билиарной патологии затрудняет диагностику, так как необходимо исключить схожую патологию и доказать, что данная «клиническая маска» сформирована органами и структурными образованиями билиарной системы.

«Клинические маски» (варианты) билиарной патологии: общая характеристика

1. **«Кожная маска»** включает [11]:

- кожный зуд: локализованный и генерализованный.
- рецидивирующую крапивницу.

Основой формирования данной маски является холестаз, а непосредственным субстратом – накопление желчных кислот. Согласно существующей концепции, желчные кислоты являются пруригогенами, которые, накапливаясь в коже и под ней, вызывают зуд – сначала локально (ладони, межпальцевые складки, бедра, живот), затем генерализованного характера [6]. Данная клиническая маска может формироваться при следующих нозологиях: холестатическом варианте лекарственной болезни печени, холестатических вариантах алкогольной и неалкогольной болезни печени, холестазе беременных [13].

2. **«Кардиальная маска»** включает боли в области сердца (в околосердечной зоне), тахикардию, нередко сопровождаемую одышкой, расстройства ритма сердца (экстрасистолию, мерцательную аритмию, пароксизмальные варианты), одышку при физической нагрузке.

Кардиальная «маска», получившая название холецисто-кардиального синдрома, маскирует симптомы билиарной патологии сердечно-сосудистыми проявлениями.

Холецисто-кардиальный синдром – это комплекс клинических симптомов, проявляющийся болями в области сердца (кардиалгия), метаболическими расстройствами в миокарде с нарушением ритма и проводимости, одышкой, иногда ухудшением коронарного кровообращения в результате рефлекторных и инфекционно-токсических воздействий на миокард, появляющихся вследствие поражения патологическим процессом желчного пузыря.

Клинические проявления холецистокардиального синдрома имеют несколько вариантов. Примерно у половины больных данный синдром манифестирует болью в области сердца (кардиалгия или рефлекторная стенокардия). К примеру, при холецистите стенокардия рефлекторного генеза, по данным разных авторов, наблюдается у 2-85% больных. Такая вариабельность частоты, может быть связана с тем, что ее диагностика при холецистите во многих случаях проводится на фоне сопутствующего атеросклероза коронарных артерий у лиц старше 50 лет. Но не следует забывать о том, что во всем мире в последние десятилетия отмечается тенденция к «омолаживанию» ишемической болезни сердца и патологии желчевыводящих путей. При этом, у пациентов молодого возраста чаще, чем у больных старшей возрастной группы, выявляются безболевые формы ишемии.

Кардиалгическая и стенокардитическая формы холецистокардиального синдрома наиболее распространены при желчекаменной болезни (79% больных). Характер боли в области сердца может быть различным: от острых болей приступообразного характера – у 85% больных до болей сжимающего – у 56-65% и колющего характера – у 13-58%. Боли имеют типичную иррадиацию и обычно совпадают с болевым приступом в правом подреберье.

Следует помнить, что боли в сердце могут быть единственным проявлением патологии желчного пузыря. При стертой клинической картине холецистита с жалобами пациентов лишь на боли в области сердца врачи нередко забывают о возможности кардиалгии, обусловленной патологией желчевыводящих путей, и пациента лечат от кардиологической патологии без какого-либо достаточного эффекта. Болевые ощущения в области сердца у пациентов с патологией желчевыводящих путей могут быть связаны с:

- иррадиацией боли из правого подреберья в левое и в область сердца (чаще при сочетании холецистита и панкреатита);
- рефлекторной стенокардией, сопровождающей желчную колику и острый холецистит;
- сопутствующей стенокардией без связи с заболеваниями желчевыводящей системы.

Возможна и безболевая форма холецисто-кардиального синдрома, когда единственное его проявление – нарушение ритма сердца. Аритмии сердца также различны: от эктопических ритмов (0,47%) и экстрасистолии (9,6-13,9%) до мерцательной аритмии (3,5-13,5%), атриовентрикулярной блокады и/или блокады правой ножки пучка Гиса. Аритмии сердца при холецистите, по данным литературы, встречаются у 16,2-21,8% больных. Однако, как говорилось выше, нарушение ритма сердечной дея-

Табл. 1.
«Клинические маски» билиарной патологии.

№ п/п	«Клинические маски» билиарной патологии
1	кожная
2	кардиальная
3	тиреотоксическая
4	туберкулезная
5	ревматическая
6	желудочно-кишечная, или диспепсическая
7	пищеводная
8	вегетативной дисфункции
9	панкреатическая
10	колитоподобная

тельности в общей популяции наблюдается достаточно часто, следовательно, не каждую аритмию можно рассматривать как следствие холецистита.

Большинство авторов считают, что нарушение ритма сердца при патологии желчевыводящих путей можно расценивать как проявление холецистокардиального синдрома в следующих ситуациях:

- появление аритмии с началом желчной колики;
- малая эффективность традиционной антиаритмической терапии;
- переход аритмии в неблагоприятную форму при обострении воспаления желчевыводящих путей и нарастании билиарной гипертензии.

Нарушения ритма встречаются не только при безболевой форме, но и часто сочетаются с болями в сердце и за грудиной. Многие клиницисты при патологии желчевыводящих путей отмечают появление таких симптомов, как тахикардия, повышение пульсового и венозного давления, изредка выявляют симптомы гипертензии в малом круге кровообращения.

Кроме субъективных клинических проявлений, нарушения в деятельности сердца подтверждаются и объективными изменениями на ЭКГ, которые обычно представлены экстрасистолией, укорочением интервала атриовентрикулярной проводимости, блокадой правой ножки пучка Гиса, псевдокоронарными нарушениями интервала ST и зубца T.

Перед врачом-терапевтом, гастроэнтерологом, кардиологом и хирургом в ходе диагностических и лечебных мероприятий при патологии желчевыводящих путей, осложненной холецистокардиальным синдромом, стоят определенные задачи, требующие последовательного решения.

Таким образом, провоцирующим фактором данной маски является желчная колика, которая посредством различных механизмов (в частности рефлекторных) способствует ухудшению кровотока по измененным коронарным сосудам, провоцируя тахикардию, расстройства ритма и дыхательную недостаточность [3, 12]. Вторым провоцирующим фактором является пищевая нагрузка вообще и жирная пища, в частности.

Кардиальная «маска» маскирует симптомы билиарной патологии сердечно-сосудистыми проявлениями: приступами болей в области сердца, аритмией, затруднением дыхания, соответствующими клинической картине стенокардии. Однако, в отличие от последней, при билиарных заболеваниях приступ продолжается не несколько минут, а до 8-10 часов и может сопровождаться последующей иктеричностью кожных покровов. Кроме того, болевому синдрому иногда сопутствуют симптомы диспепсии — тошнота, изжога, рвота, горечь во рту и так далее. Интересно, что холецисто-кардиальный синдром может сопровождаться и изменениями со стороны ЭКГ: появлением депрессии интервала ST, отрицательного зубца T во II и III-м отведениях во время приступа колики.

3. **«Тиреотоксическая маска»** БП проявляется повышенной раздражительностью, субфебрилитетом, тремором рук, тахикардией, нарушениями сердечного ритма, потливостью, нарушением сна, быстрой утомляемостью.

Однако, если характерная клиническая картина при тиреотоксикозе сопровождается изменением уровня гормонов щитовидной железы, уровня антител к тиреопероксидазе, то при билиарной патологии, по всей видимости, эти показатели находятся в пределах нормы. В то же время данные инструментальных исследований, в частности, трансабдоминальной **ультрасонографии** свидетельствуют о структурных изменениях в стенке желчного пузыря, колебаниях фракции выброса и других показателей, свидетельствующих в пользу билиарной патологии.

Для «тиреотоксической маски» БП также характерны нарушения сердечного ритма. Ее проявления могут быть приняты за клиническую картину гипертиреоза. Пациентов могут тревожить повышенная раздражительность, повышение температуры тела до субфебрильных значений, тремор рук, изменение частоты сердечных сокращений, как правило, тахикардия, нарушения сердечного ритма, потливость, бессонница, быстрая утомляемость.

4. **«Туберкулезная маска»** близка по клинической симптоматике к «тиреотоксической маске» БП. При первой встрече с пациентом, до получения данных дополнительного обследования, вполне возможно подумать о туберкулезе при таком сочетании жалоб, как субфебрилитет, общая слабость, потливость, быстрая утомляемость, одышка и т.д.

5. **«Ревматическая маска».**

В качестве редких проявлений БП, в частности ЖКБ, описаны невралгия правого тройничного нерва, а также так называемые «ревматоидные» боли в правом плечевом или правом коленном суставе, полностью исчезающие после удаления наполненного камнями желчного пузыря, «ревматическая

маска» и др.

«Ревматическая маска» хронического холецистита проявляется субфебрилитетом, неприятными ощущениями в области сердца, лабильностью пульса, артралгиями, миалгиями, метаболическими нарушениями в миокарде и преходящей атриовентрикулярной блокадой 1-й степени.

6. **«Желудочно-кишечная маска» БП**, или «**диспепсическая маска**» — одна из самых частых классических клинических форм заболевания. При ней на первый план у пациентов выступают диспепсические жалобы, а болевой синдром или выражен крайне незначительно, или отсутствует вовсе. Пациенты с подобными симптомами, как правило, ограничиваются компетенциями врача-гастроэнтеролога.

«Диспепсическая маска» БП включает:

- боль в эпигастрии или правом подреберье;
- чувство тяжести в эпигастрии, околопупочной зоне, нижней части живота;
- чувство быстрого насыщения;
- тошноту;
- горечь во рту;
- рвоту содержимым после еды, вне связи с едой, желчью;
- кишечные расстройства (послабление, запор, вздутие живота, предшествующие стулу).

Провоцирующим фактором является прием пищи, в особенности жирных и острых продуктов [2, 8].

7. **«Пищеводная маска»** БП включает изжогу, чувствительный транзит пищи по пищеводу, тяжесть в эпигастральной области. Механизмом развития является желудочно-пищеводный или дуодено-пищеводный рефлюкс, а провоцирующим фактором – повышение давления в желудке и двенадцатиперстной кишке. Наиболее часто это является следствием развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в проксимальном отделе тонкой кишки [12].

8. **«Маска (вариант) вегетативной дисфункции»** включает нейроцеребральные нарушения (головокружение, тошноту, рвоту, слюнотечение, дрожь в теле, шаткость походки).

При преобладании ваготонии имеется склонность к брадикардии, головокружение, головные боли по типу мигрени (печеночная мигрень), быстрая утомляемость, расстройства сна. В патогенезе этой клинической маски участвуют желчный пузырь со снижением фракции выброса, гипертонус сфинктера Одди с повышением гидростатического давления в протоковой системе. Провоцирует данный вариант билиарной патологии пища, иногда физическая нагрузка после еды [9].

Нейроцеребральные нарушения могут быть единственным проявлением БП, поэтому считаются ее так называемой «нейроцеребральной маской».

Нейроцеребральные нарушения проявляются головокружением, тошнотой, рвотой, слюнотечением, дрожью в теле, шаткостью походки, отраженными болями в седалищном нерве с правой стороны. При частых рецидивах хронического холецистита формируется синдром вегетативной дисфункции или дистонии. У большинства больных превалирует тонус парасимпатической нервной системы, наблюдаются признаки ваготонии. С вегетативной дисфункцией могут быть связаны наблюдаемые при БП головокружения, головные боли по типу мигрени (особенно у молодых женщин), быстрая утомляемость, ощущение нехватки воздуха, похолодания конечностей, нарушение сна, потливость, другие вазомоторные расстройства. Рецидивирующие головные боли, преимущественно правосторонней локализации, описываются при БП еще и как «печеночная мигрень». У таких больных за 2-3 дня до приступа повышается содержание билирубина в крови, появляются различные симптомы диспепсии. Нарастающая по интенсивности головная боль обычно заканчивается обильной рвотой с желчью.

Еще одним проявлением вегетативной дисфункции является правосторонний (ирритативный) вегетативный синдром, представляющий собой комплекс болевых ощущений в сосудисто-нервных точках из-за дистрофических и дегенеративных изменений рефлекторного генеза в подлежащих тканях, в межпозвоночных дисках из-за длительной ирритации вегетативной нервной системы. Проявлением ваготонии при заболеваниях желчевыводящих путей является ларингеальный синдром. Он характеризуется появлением острых болей в области гортани и симптомами ларингоспазма после обильного приема пищи со значительным количеством жирных и жареных блюд. Приступ обычно появляется ночью и может продолжаться до 6 часов.

С БП у молодых женщин часто ассоциирован синдром предменструального напряжения. Он заключается в том, что боли и диспепсия усиливаются во второй фазе менструального цикла. С окончанием менструации состояние спонтанно улучшается. Патогенез синдрома объясняют нейровегетативными и метаболическими нарушениями в лютеиновой фазе менструального цикла, а также аномалией метаболизма эссенциальных жирных кислот. Клинические проявления БП во многом зависят от характера сопутствующей дисфункции. Так, снижение сократительной способности желчного пузыря сочетается с мигренью и истерией, «дискинезия по гипертоническому типу» – с неврастенией и гинекологическими болезнями.

9. **«Панкреатическая маска»** БП включает:

- симптомокомплекс, схожий с панкреатитом;
- боль (эпигастральная, левое подреберье, правое подреберье с иррадиацией в спину, правое, левое надплечье);
- при выраженной форме – повышение уровня амилазы, липазы;
- при менее выраженных формах – только боль без повышения уровня панкреатических ферментов.

Табл. 2.

Соотношение различных классификаций функциональных билиарных расстройств

«Традиционная» классификация с менее отчетливыми критериями	Римские критерии III (2005 г.)	Римские критерии IV (2016 г.)	Милуокская классификация дисфункции СО (2012 г.)
-	-	E1. Билиарная боль	Дисфункция СО III типа
Дискинезия ЖП по гипо- или гипермоторному типу	E1. Функциональное расстройство ЖП	E1a. Функциональное расстройство ЖП	Не применима
Дискинезия желчевыводящих путей	E2. Функциональное расстройство СО билиарного типа E3. Функциональное расстройство СО панкреатического типа	E1b. Функциональное расстройство СО билиарного типа E2. Функциональное расстройство СО панкреатического типа	Дисфункция билиарной порции СО II типа Дисфункция панкреатической порции СО II типа

Основным механизмом развития данного варианта является спастическая дисфункция сфинктера Одди.

В одинаковой степени в формировании этой маски может участвовать и органическая патология сфинктера Одди, но в таком случае симптомокомплекс носит не приступообразный, а постоянный характер разной степени выраженности [10].

10. **«Колитоподобная маска»** БП включает:

- вздутие живота (локальное, тотальное);
- боль в эпигастральной области или других отделах живота;
- изменение характера стула, чаще всего послабление;
- чередование разных вариантов стула;
- императивные позывы к стулу.

Провоцирующими факторами являются, острая, жирная пища, которая стимулирует сокращение желчного пузыря и моторику кишечника за счет пузырно-кишечного рефлекса, эмоциональное и физическое напряжение, предменструальный синдром [5].

При рассмотрении патологии органов гепатобилиарной системы (как и других заболеваний) важно установить факторы развития и прогрессирования. На сегодняшний день выделяют следующие группы факторов:

1) нарушение режима питания (регулярность, разные промежутки между приемами пищи, объем и пищевые пристрастия, количество пищевых волокон);

2) нервно-психические факторы (конфликтные ситуации в быту, на работе, склонность к ипохондрии, депрессия);

3) малоподвижный образ жизни;

4) коморбидные заболевания: рецидивирующие кишечные инфекции, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, панкреатит и др.;

5) быстрая динамика массы тела, причиной которой являются эндокринные расстройства, климакс, некоторые лекарственные препараты;

6) беременность и связанная с ней гормонально-метаболическая перестройка;

7) врожденные и приобретенные изменения органов билиарной системы.

Учет данных факторов позволяет максимально рационально построить программу обследования и выбрать эффективную фармакотерапию, так как факторы развития и прогрессирования могут являться дополнительными мишенями для лекарственного воздействия.

Диагностический алгоритм

Учитывая большое количество вариантов течения патологии органов гепатобилиарной системы и клинических масок, схожих с заболеваниями различных органов (сердца, поджелудочной железы, желудка, пищевода, двенадцатиперстной кишки, различных функциональных заболеваний), диагностика должна осуществляется поэтапно:

1) исключение патологии различных органов, которую могут симулировать маски: сердца, пищевода, поджелудочной железы, кишечника, расстройств вегетативной нервной системы;

2) установление участия органов гепатобилиарной системы в формировании вариантов этих патологических симптомокомплексов (масок);

3) формулирование диагноза и выбор максимально адекватного лечения.

В Римских критериях IV на основании результатов анализа обширного клинического материала сформулированы достаточно четкое определение и диагностические критерии функциональных билиарных расстройств. В современной практике целесообразнее опираться именно на эти критерии в рамках диагностического поиска у пациентов с патологией органов гепатобилиарной системы (Табл. 2).

Перечень необходимых обследований пациентов с билиарной патологией:

1. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови (билирубин, холестерин, аланина-

минотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глютамилтранспептидаза (ГГТП), белки и их фракции, С-реактивный белок, ферменты поджелудочной железы); вирусологические исследования (HBsAg, anti-HCV).

2. Ультразвуковое исследование:

- обзорное;
- изучение зоны интереса: печень, желчный пузырь, желчные протоки;
- нагрузочные пробы (лекарственные, пищевая нагрузка) с изучением сократительной способности желчного пузыря;
- определение типа функционального расстройства сфинктера Одди (билиарный, панкреатический).

3. ЭГДС.

4. Рентгеновское исследование (обзорное, определение дуоденальной гипертензии, изучение органов гепатобилиарной системы – по показаниям).

5. Компьютерная томография и ядерно-магнитная томография (по показаниям).

6. Диагностика СИБР (водородный дыхательный тест).

7. Электрокардиография, эхокардиография (по показаниям).

К обязательным исследованиям при подозрении на патологию гепато-билиарной системы относят УЗИ органов брюшной полости и стандартную эзофаго-гастродуоденоскопию (ЭГДС) с осмотром ДПК и области большого сосочка ДПК. В зависимости от наличия риска развития колоректальных опухолей показано проведение скрининговой колоноскопии.

К обязательным исследованиям при подозрении на патологию сфинктера Одди (СО) относят УЗИ органов брюшной полости, стандартную ЭГДС с осмотром ДПК и области большого сосочка ДПК и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) (или эндоскопическое УЗИ панкреатобилирной зоны, или билиосцинтиграфия с 99mTc).

Учитывая неивазивный характер исследования, на первом этапе целесообразнее провести МРХПГ.

При наличии риска развития колоректальных опухолей показана скрининговая колоноскопия.

УЗИ органов брюшной полости проводят для исключения органической патологии — ЖКБ, новообразований печени, желчных путей, поджелудочной железы.

Стандартная ЭГДС с осмотром ДПК, в частности области большого сосочка ДПК, необходима для исключения язвенной болезни как возможной причины боли в животе, органических поражений большого сосочка ДПК (опухоли, выраженные воспалительные изменения, гиперплазия), периампулярных дивертикулов, инфильтрации стенки ДПК как органических

причин возникновения билиарной или панкреатической боли.

В качестве дополнительных исследований можно также рассматривать МРХПГ, *эндоскопическое УЗИ* (эндоУЗИ) панкреатобилиарной зоны.

МРХПГ приобретает особую важность в том случае, если необходимо исключить механическую обструкцию общего желчного протока и зоны СО, когда билиарная боль сочетается с расширением протоковой системы, выявленным при рутинном УЗИ, и/или повышением уровня билирубина, активности АлАТ, АсАТ или панкреатических ферментов в крови. В связи с этим при возникновении приступов билиарной боли после ХЭ желательно провести МРХПГ, которая позволяет исключить холедохолитиаз (что особенно важно после ХЭ, выполненной по поводу ЖКБ), папиллостеноз, опухоли, стойкие изменения протоковой системы поджелудочной железы и другую органическую патологию. При дисфункции ЖП изменения при МРХПГ отсутствуют. При дисфункции СО может определяться лишь преходящее расширение общего желчного протока или протока поджелудочной железы после приступа боли. Точность метода составляет 90-95%; ограничены возможности выявления камней размером 3 мм и менее.

ЭндоУЗИ. Это исследование проводят с теми же целями, что и МРХПГ. ЭндоУЗИ обладает самой высокой чувствительностью в диагностике опухолевого и фиброзного стеноза большого сосочка ДПК, микрохолелитиаза и сладжа в желчных путях, фиброза поджелудочной железы, небольших изменений панкреатических протоков (ранних стадий хронического панкреатита). Выявление органических причин обструкции помогает выбрать правильную тактику лечения и препятствует гипердиагностике дискинезии.

В случае дисфункции СО при эндоУЗИ может определяться лишь преходящее расширение общего желчного протока или протока поджелудочной железы.

ЭРХПГ. Из-за высокого риска возникновения осложнений и технических сложностей с целью диагностики ЭРХПГ следует использовать только в отдельных случаях, например, при неясных изменениях протоков.

Таким образом, следует проводить дифференцированную диагностику в первую очередь с заболеваниями, при которых может наблюдаться боль в верхнем отделе живота [4]:

- синдром раздраженного кишечника,
- функциональная диспепсия,
- гастропарез,
- гастрит,
- диспепсия, ассоциированная с инфекцией Helicobacter pylori,
- язвенная болезнь желудка и ДПК,
- билиарный сладж,
- проявления ЖКБ (желчная колика, калькулезный холецистит, холедохолитиаз),
- паразитоз,
- панкреатит,
- заболевания тонкой и толстой кишки,
- спаечная болезнь,
- ишемическая болезнь сердца,

- плеврит,
- мочекаменная болезнь,
- радикуло- и миопатии.

Лечение (общие принципы)

1. **Изменение образа жизни**:

✓ снижение физической активности в стадии обострения;

✓ при четкой зависимости проявлений болезни от физической активности снизить, изменить нагрузку.

2. **Питание**:

✓ Целесообразно соблюдать основные принципы диетического питания при заболеваниях желчных путей, выработанные много лет назад и сохраняющие свою актуальность в настоящее время. Необходимо защитить слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ от механического, термического и химического воздействия.

✓ В период обострения билиарной патологии исключение жирной, острой пищи (т. е. продуктов, способствующих формированию функциональных расстройств и тех или иных клинических масок);

✓ В период ремиссии:

а) мотивация пациента на предупреждение обострений за счет полноценного питания, обеспечивающего энергетические, метаболические и пластические потребности;

б) исключение, ограничение, кулинарная обработка продуктов, раздражающих органы билиарной системы и функционально связанные с ними.

3. **Фармакотерапия**. Большое количество вариантов течения заболеваний билиарной системы, разнообразие клинических масок, различающихся

патогенезом и участием разных компонентов билиарной системы требуют

использования нескольких фармпрепаратов, действующих на разные звенья патогенеза.

Важное место в реабилитации после периода обострений (особенно функциональной патологии) и в профилактике занимают лечебная физкультура, дозированная ходьба, плавание, санаторно-курортное лечение, употребление минеральных вод малой и средней минерализации (сульфатные, сульфатно-хлоридные с различным катионным составом). Эффективны водолечение (термальные и высокотермальные воды), физиотерапевтические процедуры, оказывающие спазмолитическое и противовоспалительное действие.

Заключение

Учитывая тот факт, что пациенты, страдающие патологией органов гепатобилиарной системы, имеют различные «маски» клинического течения, необходимо включать в круг нозологий, подлежащих диагностике, все те заболевания, симптоматику которых могут симулировать клинические маски гепатобилиарной патологии. Это расширяет круг дифференциальной диагностики и позволяет поставить правильный диагноз.

Литература

1. *Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016;150(6):1257-1261. Режим доступа:https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035.*

2. *Еремина Е.Ю. Билиарная патология и ее клинические «маски». Часть 1. Архивъ внутренней медицины. 2012;(4):63-67. Режим доступа: https://www.medarhive.ru/jour/article/view/120.*

3. *Еремина Е.Ю., Щипалкина Е.В. Некоторые аспекты влияния заболеваний органов пищеварения на течение ишемической болезни сердца. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008;4(1):122-127. Режим доступа: https://ssmj.ru/system/files/2008_01_122_127.pdf.*

4. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ю.О. Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3): 63-80. Режим доступа: https://www.gastro-j.ru/jour/article/download/242/215*

5. *Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Руководство по гастроэнтерологии. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 864 с. Режим доступа: https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/komarov-rapoport-2010.pdf*

6. *Макарова К.С., Сайфутдинов Р.Г. Роль желчных кислот при заболеваниях билиарной системы. Сибирский медицинский журнал (Иркутск).2013;116(1):27-29. Режим доступа: https://www.bmjour.ru/jour/issue/viewIssue/41/28.*

7. *Минушкин О.Н. Билиарная дисфункция: определение, диагностика, лечение. Современный взгляд на проблему. Медицинский совет. 2015; (17):88-95. Режим доступа:https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-88-95.*

8. *Минушкин О.Н. Фармакологические подходы к лечению сочетанной функциональной патологии (билиарной и кишечника). Медицинский совет. 2018;(14):78-82. Режим доступа: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-78-82.*

9. *Минушкин О.Н. Билиарно-печеночная дисфункция. М.; 2006. 27 с.*

10. *Минушкин О.Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевтаи гастроэнтеролога. Лечащий врач. 2015;(2):40-46. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2015/02/15436160.*

11. *Тарасова Л.В., Трухан Д.И., Прокопьева Т.Н. Дифференциальная диагностика кожного зуда в практике гастроэнтеролога. Дневник Казанской медицинской школы. 2016;(2):66-70. Режим доступа: https://rkb.med.cap.ru/UserFiles/rkb/sitemap/doc/5b7950e9-eec3-4941-a8d3-b5d427269fac/differencialjnaya-diagnostika-kozhnogo-zuda-vprakti.*

12. *Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Логинов В.А., Зверков И.В. Синдром избыточного бактериального роста при заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: распространенность, клиника. Кремлевская медицина. 2019;(1):37-44. Режим доступа:https://doi.org/10.26269/tc2y-mh08.*

13. *Успенская Ю., Григорьева Г. Внутрипеченочный холестаз беременных (современное состояние проблемы и собственные наблюдения). Врач. 2008;(12):24-28. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=12938846.*

Лекции и обзоры

Значение водородных дыхательных тестов при непереносимости углеводов в положениях Европейского консенсуса.

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

Significance of hydrogen breath tests in carbohydrate intolerance in the European Consensus provisions

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

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

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, водородный дыхательный тест, консенсус

Резюме

Значение водородных дыхательных тестов при непереносимости углеводов в положениях Европейского консенсуса.

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

В статье освещены основные положения Европейского консенсуса относительно применения водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологической практике. Проведение дыхательных тестов с измерением концентрации водорода (H2) и метана (CH4) в выдыхаемом воздухе после нагрузочной пробы с углеводами широко используются в практической деятельности для диагностики нарушения всасывания простых углеводов с оценкой скорости ороцекального транзита, синдрома избыточного бактериального роста, мальдигестии.

Однако среди диагностических центров, проводящих данные исследования, по-прежнему отсутствует стандартизация показаний, требований к подготовке, методики проведения, доз используемых субстратов (глюкозы, лактулозы, фруктозы, сорбитола, сахарозы и инулина) и интерпретации получаемых результатов, что привело к необходимости уточнения принятых ранее положений клинических рекомендаций.

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*

Иськова Ирина 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 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*

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*

Данные рекомендации для клинической практики были подготовлены при участии Европейской ассоциации гастроэнтерологов, эндоскопистов и диетологов, Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики и Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, включив в себя определение клинических показаний, оценки эффективности и интерпретацию результатов дыхательных тестов с определением метана и водорода у взрослых и детей. Баланс между научными данными и клиническим опытом определялся Дельфийским консенсусом, в котором приняли участие 44 эксперта из 18 европейских стран. На основе литературного обзора было сформулировано 88 утверждений и рекомендаций, 82 из которых прошли согласование большинством экспертов.

В рекомендации включены новые представления о роли оценки симптомов в диагностике непереносимости углеводов (например, лактозы) с требованием проведения мониторинга жалоб пациентов в процессе проведения исследования для подтверждения непереносимости углеводов. Был проведен тщательный анализ основных субстратов, используемых в методиках, и утверждены оптимальные дозы для лактулозы, глюкозы, лактозы и фруктозы. Определены мультифакторные причины, влияющие на интерпретацию результатов H2-CH4-дыхательных тестов при оценке времени ороцекального транзита и диагностике синдрома избыточного бактериального роста и предложены подходы для нивелирования этих проблем.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, водородный дыхательный тест, консенсус

Abstract

Significance of hydrogen breath tests in carbohydrate intolerance in the European Consensus provisions

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

The main provisions of the European Council regarding the use of hydrogen breath tests in gastroenterological practice are highlighted in the article. Carrying out preventive tests with the measurement of the concentration of vessels (H_2) and methane (CH_4) in the exhaled sea after a load test with carbohydrates is widely used in practice to diagnose malabsorption with an estimated rate of orocecal transit, bacterial overgrowth syndrome, and maldigestion.

However, among the diagnostic centers conducting these studies, there is still no standardization, necessary verification, methodology, dosage of consumption (glucose, lactulose, fructose, sorbitol, sucrose and inulin) and frequently occurring results, a previously discovered phenomenon.

These guidelines for clinical practice have been developed with the participation of the European Association of Gastroenterologists, Endoscopists and Dietitians, the European Society of Neurogastroenterology and Motility and the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Dietology, including the definition of clinical indications, evaluation of efficacy and interpretation of the results of breath tests with the determination of methane and hydrogen in adults and children. The balance between scientific data and clinical experience was determined by the Delphi Consensus, which was attended by 44 experts from 18 European countries. Based on the literature review, 88 statements and recommendations were formulated, 82 of which were agreed by the majority of experts.

The recommendations include new insights into the frequency of symptoms in diagnosing disease intolerance (eg, lactose). A thorough review was made of the main substrates recommended in the procedures and the periodic optimal doses of lactulose, glucose, lactose, and fructose. Certain multifactorial reasons influencing the interpretation of the results of H_2-CH_4 breath tests in assessing the time of orocecal transit and diagnosing bacterial overgrowth syndrome and proposed approaches to leveling problems.

Keywords: bacterial overgrowth syndrome, hydrogen breath test, consensus

Дыхательные тесты (ДТ) являются неинвазивным, относительно простым в выполнении и безопасным диагностическим методом, используемым как в терапевтической, так и в педиатрической практике в дифференциальной диагностике при наличии жалоб на абдоминальную боль, метео-

ризм и диарею и подозрении на мальабсорбцию и непереносимость углеводов.

Их применение в диагностике синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), оценки времени оро-цекального транзита (ОЦТ) и мальабсорбции углеводов основано на регистрации быстрого прироста концентрации водорода (H_2) и метана (CH_4) в выдыхаемом воздухе, образующихся в организме человека исключительно в результате анаэробной ферментации эндогенных и экзогенных углеводов кишечной микрофлорой, после приема тестового завтрака с углеводной нагрузкой [1, 2]. Водород является основным показателем, оцениваемым при ДТ, однако в 20% случаев под воздействием метаногенной флоры, сульфатов пищи, закислении pH толстой кишки его продукция может значительно снижаться, приводя к ложноотрицательным результатам исследования из-за «низкой продукции H_2» или «отсутствия экскреции H_2», что требует, особенно при наличии у пациентов жалоб на запоры, дополнительного определения концентрации CH_4. К тому же, несмотря на серию публикаций национальных рекомендаций по методологии ДТ, по прежнему отсутствует единый стандарт их проведения и оценки результатов, используются разные дозы углеводов, продолжительности исследования и интервалы отбора проб выдыхаемого воздуха, референтных значений, что ведет к противоположным выводам в отношении одного и того же исследования и снижению клинической ценности методики. Сохраняются вопросы интерпретации результатов ДТ у пациентов с гастроэнтерологическими жалобами при диагностике мальабсорбции углеводов [3, 4, 5]. В частности из-за некорректного использования терминов «мальабсорбция лактозы» и «непереносимость лактозы» у пациентов с мальабсорбцией лактозы без подтвержденной связи возникновения жалоб с приемом углеводов, применение их в высоких дозах (например, 40-50 г лактозы), редкого использования опросников в оценке жалоб, характерных для непереносимости углеводов, появляющихся в ходе исследования [6].

Детальный обзор данных вопросов и предложения по их решению был представлен в очередных Европейских клинических рекомендациях по проведению и оценке дыхательных тестов с определением водорода и метана.

Общие рекомендации коснулись подготовки тестового завтрака и подготовки растворов углеводов для тестового завтрака. Отмечены проблемы полного растворения углеводов в воде комнатной температуры и предложено применение готовых суспензий для их последующего разведения в воде непосредственно перед проведением исследования. Из-за потенциального влияния на моторику ЖКТ, не рекомендовано для облегчения процесса растворения использование теплого чая или замены пробного завтрака, продуктами, содержащими исследуемые углеводы (например, молоком) [1].

Отмечается значительное влияние на точность и воспроизводимость результатов ДТ соблюдение требований подготовки пациентов и следование инструкциям по проведению ДТ, включая сбор проб выдыхаемого воздуха, длительность хранения образцов при отсроченном анализе, воспроизводимость и точность анализаторов, включая используемые алгоритмы измерения или расчета концентрации H_2 или CH_4 [1, 3].

Для сбора и измерения проб выдыхаемого воздуха рекомендуется использование исключительно сертифицированных медицинских изделий, с соблюдением инструкций производителя, использование устройств для отбора проб в конце выдоха, минимизирующих влияние на результаты воздуха «мертвого пространства» бронхов. В педиатрической практике для этой цели рекомендуется использовать лицевую маску с Т-образным клапаном, назальные зонды или другие аналогичные инструменты. Отмечается, что в некоторых анализаторах, благодаря определению концентрации углекислого газа (CO_2) или кислорода (O_2), возможна автоматическая коррекция негативного влияния данного фактора. Отмечается, что при удаленном анализе проб выдыхаемого воздуха, время транспортировки образцов при комнатной температуре ограничено 6 часами с момента их получения. Более длительное хранение проб, вследствие диффузии водорода из мешков для забора воздуха допускается только при температуре -20 °C [3, 7].

Проведение ДТ рекомендуется утром, натощак (последний прием пищи не позднее, чем за 8 часов до исследования, с сокращением интервала до 4-6 часов у детей до года), после санации ротовой полости (ополаскивание водой, 1% раствором хлоргексидина или, у детей, протиранием влажными салфетками), с исключением минимум за два часа до или во время теста курения и физической нагрузки, приводящих к снижению концентрации H_2 в выдыхаемом воздухе. В связи с аналогичным влиянием на продукцию H_2, за сутки до исследования также отменяется прием пробиотиков, слабительных, антидиарейных и спазмолитических средств. При невозможности отмены слабительных, препараты, содержащие углеводы (лактулоза, лактитол) или ферментируемые пищевые волокна (инжирный сироп, отруби), предлагается заменять лекарственными средствами группы полиэтиленгликоля. В тоже время использование слабительных средств, в том числе этой группы, для подготовки толстого кишечника к колоноскопии и иригоскопии, увеличивает временной интервал перед исследованием до 2-х недель, а длительный эффект антибактериальной терапии на микробиоту кишечника, требует перед проведением исследования, минимум, 4-х недельного перерыва с момента последнего приема препарата [1].

Напротив, к высокой продукции H_2 натощак может приводить прием накануне вечером пищи богатой клетчаткой, распространенный дивертикулез тонкой кишки или снижение функциональной

активности ЖКТ, ведущие к повышению фонового активности микробиоты кишечника. В педиатрической практике базальный уровень H_2 ≥15 ppm, сохраняющийся даже после полоскания ротовой полости, рассматривается препятствием для дальнейшего проведения теста на СИБР. Отмечена высокая эффективность в коррекции этой ситуации диеты с низким содержанием клетчатки или ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP), за 24 часа при нормальном стуле, и исключения продуктов, усиливающих газообразование, за 48 часов до начала исследования у пациентов с запорами [8]. Данная рекомендация обусловлена комплексом причин, приводящих к развитию неполной адсорбции углеводов в тонком кишечнике, вследствие особенностей различных сахарспецифичных транспортных систем. Для некоторых моносахаридов (фруктозы) или сахарных спиртов (сорбит или ксилит), абсорбция слизистой оболочкой (СО) тонкой кишки путем облегченной диффузии, не зависящей от градиента натрия, ограничена транспортной системой, поэтому избыточное, нефизиологическое поступление углеводов приводит к их неполному всасыванию даже у здоровых людей. Для более сложных углеводов, таких как лактоза или трегалоза, нарушение всасывания может развиваться при снижении активности или отсутствии специфических пищеварительных ферментов (лактазы или трегалазы), расщепляющих их до моносахаридов [1, 9].

Необходимо отметить, что обширный перечень плохо усваиваемых углеводов FODMAP, составлен в первую очередь на основании их химических свойств, без учета биологических эффектов, и не включает частично неусваиваемые углеводы с длинной цепью, например крахмалы и пищевые волокна, которые в неизмененном виде проходят через пищеварительный тракт [8, 9].

Общим заключительным этапом метаболизма всех углеводов, полностью не всосавшихся в тонкой кишке, является их активное ферментирование путем брожения бактериальной флоры толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот и газов, повышающих осмотическое давление, сопровождающееся активной секрецией воды и натрия в просвет кишечника, клинически манифестирующееся диареей. В дополнение усиленная продукция CO_2, H_2 и CH_4, сопровождающаяся растяжением стенок толстой кишки, ведет к появлению ощущения вздутия живота, боли и метеоризма. Появление и выраженность этих симптомов обуславливается сочетанием множества факторов, включая объём углеводов, сахаролитическую активность бактерий толстой кишки, структурные и функциональные особенности желудочно-кишечного тракта, а также физиологические особенности пациента, определяющие чувствительность рецепторов кишечника к химическим и механическим раздражителям [10].

В консенсусе были четко определены и разграничены состояния, возникающие на фоне мальабсорбции углеводов:

Врожденная мальабсорбция лактозы крайне редко встречающаяся генетически обусловленная алактазия, проявляющаяся выраженной клинической картиной (некупируемой осмотической диареей с развитием метаболического ацидоза, обезвоживанием и потери массы тела) в первые дни жизни, требующая соблюдения строгой безлактозной диеты.

Дефицит лактазы в ранний период развития возникающий в следствии её относительной недостаточности у недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 34 недель.

*Первичная мальабсорбция лактозы (*обусловленная снижением с возрастом активности лактазы) обычно, в зависимости от географического происхождения, этнической принадлежности и точечного полиморфизма C/T 13910, проявляющаяся с трех лет у более чем половины населения.

Вторичная лактазная недостаточность возникающая в любом возрасте вследствие повреждения СО тонкой кишки на фоне инфекционных энтеритов (например, ротавирусного, особенно в раннем детском возрасте), энтеропатий (например, глютеновой болезни, лямблиоза и болезни Крона) или тяжелой дистрофии вследствие недоедания и, таким образом, являющаяся преходящим состоянием, обусловленным основным заболеванием [1].

Указано, что термины «дефицит лактазы», «мальабсорбция лактозы» и «непереносимость лактозы» описывают разные аспекты патогенетического процесса от мальдигестии до *мальабсорбции* и непереносимости углеводов, которые диагностируются разными методами, имеют необходимость использования разных терапевтических подходов.

Собственно, «дефицит лактазы», характеризующийся отсутствием дисахаридазной активности фермента лактазы в СО тонкой кишки, ответственной за расщепление лактозы, диагностируется путем прямой оценки активности ферментов в биоптатах СО и, косвенно, при генетическом тестировании или измерении концентрации глюкозы в сыворотке крови после приема лактозы. Он может быть первичным или вторичным, обусловленным другим заболеванием тонкой кишки и, при приеме определенного количества лактозы, может приводить к её мальабсорбции [1].

Поступление лактозы в толстый кишечник, вследствие её неполного всасывания в тонком кишечнике без клинических проявлений определено как «мальабсорбция лактозы», которая только при появлении характерных жалоб со стороны ЖКТ, связанных с приемом тестового завтрака, расценивается как «непереносимость лактозы». Подчеркивается, что выявленная мальабсорбция и непереносимости лактозы требует соблюдения диетических рекомендаций только при установленной взаимосвязи приема углевода и появлении жалоб, которые могут быть обусловлены и другими полностью неабсорбируемыми углеводами метабо-

лизируемыми микробиомом толстой кишки [2, 3].

Для обозначения неполного всасывания сложных (олиго-, ди-, моносахаридов, полиолов и полисахаридов, пищевых волокон и крахмалов) углеводов в тонком кишечнике был предложен термин «мальабсорбция углеводов», который по аналогии с непереносимостью лактозы, при появлении жалоб после приема в пищу частично или полностью не ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (фруктозы, лактулозы, инулина, ксилита и сорбита) и пищевых волокон, характеризуется термином «непереносимость углеводов». Несмотря на общие механизмы развития проявлений непереносимости при мальабсорбции дисахаридов и других углеводов, включая FODMAP, крахмал и некрахмальные полисахариды, пока остаются спорными данные об эффективности использования в рутинной клинической практике H_2ДТ с представителями FODMAP сорбитом или лактулозой [8, 11].

В перечень показаний для проведения ДТ с углеводами включены интермиттирующая диарея, абдоминальная боль, метеоризм, тошнота у пациентов без «симптомов тревоги» и признаков органической патологии, исключенной в соответствии с общепринятыми клиническими стандартами до проведения ДТ, когда непереносимость углеводов рассматривается как наиболее вероятная причина жалоб пациента.

Исторически H_2ДТ впервые стали использовать в клинической практике для диагностики мальабсорбции углеводов, в частности лактозы, где они продемонстрировали достаточную чувствительность и специфичность как в постановке диагноза, так и в последующем контроле соблюдения терапевтических рекомендаций. Первоначально, для повышения чувствительности методики, зачастую использовались высокие дозы углеводов, значительно превышающие их содержание в привычном пищевом рационе, так как 40-50 г лактозы эквивалентно примерно 1000 мл свежего молока. Это потребовало в дальнейшем подбора меньшего объёма дисахаридов, при приеме которых микрофлорой толстой кишки синтезировалось достаточное для последующего детекции в выдыхаемом воздухе количество H_2, вызывавшее у подавляющего большинства пациентов с клинически значимой их непереносимостью жалобы, одновременно не превышавшего физиологическую абсорбционную способность кишечника и бессимптомно переносившегося у здоровых добровольцев. По результатам проведенных клинических исследований, продемонстрировавших высокую эффективность диетических рекомендаций среди пациентов с подтвержденной мальабсорбцией после приема 25 г лактозы, в сравнении с 50 г, для диагностики мальабсорбции лактозы в терапевтической практике рекомендуемый объём лактозы составил 25-50 г, а для верификации её непереносимости – 25 г. Аналогично для диагностики мальабсорбции и непереносимости фруктозы в терапевтической практике рекомендовано использовать 20-25 г фруктозы [1, 9].

В качестве критерия положительного ДТ мальдигестии или мальабсорбции, обладающего 100% специфичностью и 60% чувствительностью, в консенсусе предложено использовать по крайней мере однократное повышение от исходного уровня за время исследования концентрации H_2 на ≥20 ppm. Более низкое пороговое значение, с повышением H_2 на ≥10 ppm, предлагается в качестве критерия мальдигестии или мальабсорбции, только при одновременной визуализации другим методом поступления субстрата в толстую кишку, поскольку, несмотря на достаточно высокую чувствительность (70%), данный критерий обладает более низкой специфичностью (92%) [1].

Общая продолжительность H_2ДТ, согласно консенсусу, должна составлять 3-5 часов, с возможностью досрочного прекращения исследования при получении положительного результата до истечения 3-х часового периода. Стандартно интервалы между забором проб выдыхаемого воздуха должны составлять 30 минут. Увеличение их до 60 мин допускается только при диагностике мальабсорбции, в то время как исключение дисахаридазной непереносимости, оценка связи симптомов и изменения продукции H_2, требует более коротких, 10-15 минутных интервалов, с параллельной оценкой динамики выраженности абдоминальных жалоб по стандартизированным опросникам [12].

Ключевым ограничением тестов, определяющих генетическую предрасположенность к мальабсорбции углеводов (лактазы), дефицит ферментов, необходимых для ферментации углеводов (исследование биоптата СО при гиполактазии двенадцатиперстной кишки) или специфические биомаркеры (гаксилозы) является то, что мальабсорбция сама по себе не является ни патологическим состоянием, ни значимым отклонением у здоровых людей и приобретает клиническое значение только при подтверждении ассоциации с абдоминальными симптомами (признаком непереносимость углеводов), возможном исключительно при проведении H_2ДТ [1].

Однако, как и любое исследование, H_2ДТ подвержены влиянию ряда факторов, снижающих их точность.

Ложноположительные H_2ДТ часто характеризуются быстрым увеличением концентрации H_2 в выдыхаемом воздухе, что может возникать вследствие недостаточной санации ротовой полости, СИБР или ускорения времени ороцекального транзита (ОЦТ). Наоборот, ложноотрицательные результаты H_2ДТ, наблюдаемые у каждого десятого пациента, могут обуславливаться низкой активностью H_2-продуцирующей микробиотой толстой кишки, резким снижением времени ОЦТ, когда субстрат попадает в толстую кишку уже после завершения исследования или при исходно повышенной продукции H_2 до приема реактива [13].

Предложены подходы по усовершенствованию

протокола H_2ДТ, которые способные повысить эффективность исследования. Часть из перечисленных выше ограничений нивелируется при сочетании H_2ДТ с параллельной оценкой времени ОЦТ, например, на сцинтиграфии, повышая чувствительность теста с использованием низкого порогового значения прироста концентрации H_2, гарантируя отсутствие потенциальных ложноположительных и ложноотрицательных результатов, связанных с СИБР и/или нарушениями моторики ЖКТ. К сожалению, такой подход повышает стоимость обследования, увеличивает радиологическую нагрузку на пациента и ограничивает возможность проведения тестов в амбулаторной практике [13].

Для повышения чувствительности H_2ДТ у пациентов с низкой продукцией H_2 активно внедряется дополнительная оценка продукции CH_4 (с пороговым значением повышения концентрации CH_4 на ≥10 ppm от исходного уровня). Однако, в отличие от диагностики СИБР, преимущества его использования, особенно в педиатрической практике, в том числе в комбинации с оценкой CO_2 с целью мониторинга адекватности сбора проб выдыхаемого воздуха, остаются спорными. К тому же, определение дополнительных газов анализатором усложняет его конструкцию, увеличивает стоимость калибровки и проведения исследования [3].

Также предложен диагностический алгоритм, допускающий у пациентов с высокой анамнестической вероятностью присутствия мальабсорбции углеводов, для постановки диагноза регистрацию типичных абдоминальных симптомов через 30-90 минут после приема тестового завтрака, без необходимости проведения H_2ДТ. В противоположность этой ситуации, при низкой вероятности наличия мальабсорбции, проведение H_2ДТ помогает дифференцировать симптомы, вызванные ферментацией углеводов, от других этиологических факторов. Поэтому регистрация симптомов, проявляющихся после приема углеводов как в терапевтической, так и в педиатрической практике, является неотъемлемой частью ДТ с углеводной нагрузкой, являясь важным диагностическим критерием непереносимости углеводов и является основным условием для дальнейших терапевтических рекомендаций, направленных на купирование имеющихся жалоб [14, 15].

Противоречивость результатов ранних исследований эффективности терапии у таких пациентов с жалобами, которые, как считалось, были ассоциированы с приемом углеводов, возможно обусловлена включением в них пациентов с подтвержденной мальабсорбцией углеводов, а не задокументированной непереносимостью, поскольку только появление симптомов во время лактозного ДТ может рассматриваться как предиктор ответа на диетические рекомендации, а клинически не манифестирующаяся мальабсорбция как таковая не является фактором, определяющим ответ на терапию [15, 16].

Чтобы свести к минимуму диагностическую погрешность, стандартизировать оценку вызываемых приемом углеводов симптомов и добиться сопоставимости результатов различных центров, как у детей, так и у взрослых были разработаны специализированные опросники. В терапевтической практике они доступны в виде приложения для смартфона Carboception GmbH (https://play.google.com/store/apps/details?id=com.carboception.app.prd&hl=de&gl=US&pli=1). В педиатрии опросник составлен на доступном для понимания ребенком уровне, однако требует адаптивного перевода вопросов с учетом региональных особенностей стран, где он будет применяться. Такой опыт оценки жалоб, с одной стороны, продемонстрировал возникновение симптомов далеко не у всех лиц с мальабсорбцией углеводов. С другой стороны, во всех возрастных группах отмечалось появление характерных для мальабсорбции жалоб без каких-либо её признаков [1, 16].

Данное наблюдение может свидетельствовать о значительной роли висцеральной гиперчувствительности, на фоне изолированной мальабсорбции углеводов, в возникновении жалоб после приема углеводов, что отражено в наблюдении у пациентов с СРК, когда, в сравнении со здоровыми добровольцами, при сопоставимой распространенность мальабсорбции лактозы, среди них чаще диагностировалась непереносимость лактозы, протекающая с более выраженной симптоматикой.

Жалобы, сходные с проявлениями непереносимости углеводов, могут вызывать другие патогенетические механизмы, обусловленные, например, непереносимостью глютена без целиакии или повышенной чувствительностью к злаковым, что требует их взвешенной интерпретации, поскольку возникшие симптомы во время ДТ не позволяют отличить первичную мальабсорбцию и непереносимость углеводов от вторичной [17].

Сочетание углеводного ДТ с оценкой симптомов позволяет определить четыре различных состояния после углеводной нагрузки: (1) мальдигестия или мальабсорбция с клиническими проявлениями, (2) изолированная мальдигестия или мальабсорбция, (3) изолированные клинические проявления и (4) отсутствие каких-либо изменений.

На примере неабсорбируемого дисахарида лактулозы была продемонстрирована дозозависимость возникающей диареи. Хотя метаболизм неабсорбируемых углеводов бактериальный микробиотой толстой кишки сопровождается эффективной абсорбцией продуктов ферментации, компенсаторные возможности данного механизма по мере увеличения количества углеводов, поступающих в толстую кишку, резко снижаются. Короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся продуктами бактериального метаболизма углеводов, значительно увеличивают время транзита по толстой кишке, особенно в левом фланге, и, таким образом, обеспечивают более длительный контакт между субстратом и бактериальной флорой. Несмотря на то, что толстая кишка способна эффективно абсорбиро-

вать кишечные газы, с ростом их продукции эффективность этого механизма снижается, параллельно появляется растяжение газом кишечника, приводя к появлению жалоб на вздутие живота или боль [1].

В исследованиях большинство людей с мальабсорбцией лактозы переносят не менее 12 г лактозы, дополнительное повышение её количества обычно увеличивает частоту развития абдоминальных жалоб, хотя в педиатрической практике данная корреляция не столь выражена. В двойном слепом исследовании, проведенном в Китае среди лиц с первичным дефицитом лактазы, с повышением дозы лактозы отмечалось постепенное увеличение продукции газов, как у здоровых добровольцев, так и у больных СРК с диареей. Так прием 10 г лактозы редко вызывал абдоминальные симптомы у здоровых людей, после приема 20 г лактозы они появлялись уже у 22% пациентов, достигая 73% уровня после приема 40 г лактозы. Отмечена лучшая переносимость лактозы, содержащейся в молоке, чем в водных растворах и при сочетанном приеме молока с другой пищей, когда даже в присутствии мальабсорбции лактозы бессимптомно переносилось до 18 г углеводов [1, 17].

В консенсусе системно не оценивалось минимальное, не вызывающее жалоб количество фруктозы, однако отмечено, что дозы ниже 25 г фруктозы по данным клинических исследований не вызывали абдоминальных проявлений ни у здоровых добровольцев, ни у пациентов с мальабсорбцией фруктозы.

Указывается, что абдоминальные жалобы при проведении ДТ после приема углеводов могут возникать у пациентов и без объективных признаков мальабсорбции. Данная ситуация может обуславливаться ложноотрицательным результатом теста на мальабсорбцию или другими, не связанными с мальабсорбцией, механизмами, такими как плацебо-эффект (ожидание пациентом появления симптомов), висцеральной гиперчувствительностью к растяжению желудочно-кишечного тракта пробным завтраком (наличием функциональной диспепсии или СРК), пищевой аллергией (особенно если симптомы возникают после употребления цельного молока или другой пищи).

Жалобы, ассоциирующиеся с непереносимостью лактозы (диарея, вздутие, боль в животе, метеоризм, тошнота и рвота), возникают в разное время после приема углеводов и имеют разную продолжительность. У пациентов с непереносимостью лактозы такие симптомы, как боль, вздутие живота и метеоризм, могут возникать в течение первых четырех часов после приема тестового завтрака и предшествовать диарее. Однако симптомы могут сохраняться продолжительное время, а диарея может возникнуть уже после того, как пациент закончил исследование, покинул клинику и вернулся к своей обычной повседневной жизни [1].

Типичные симптомы, возникающие в результате мальабсорбции углеводов, обычно объясняются последствиями попадания углеводов в толстую кишку и их ферментации кишечными бактериями. Однако существует более сложное взаимодействие между продуктами бактериального углеводного обмена и различными отделами ЖКТ человека, что приводит к индивидуальным различиям в развитии симптоматики. В частности, некоторые симптомы возникают после углеводной нагрузки до того, как содержимое кишечника достигнет толстой кишки, что возможно обуславливается растяжением жидким болюсом тонкой кишки или быстрым увеличением содержания газа в просвете толстой кишки [18].

При появлении жалоб в течение нескольких минут (< 10 мин) после приема исследуемого углевода, вероятно наличие функциональной диспепсии, клинически манифестирующейся вследствие нарушения аккомодации желудка, а не углеводной непереносимости. Возможность СИБР также следует учитывать у субъектов с ранними симптомами [1].

Отдельно в консенсусе освещены вопросы проявления *мальабсорбции и непереносимости лактозы в педиатрической практике. У детей,* как и у взрослых, количество лактозы, проявляющееся симптомами её непереносимости, сильно варьируется у отдельных пациентов, завися не только от выраженности ферментной недостаточности и её количества, но и других компонентов лактозосодержащих продуктов, чувствительности к химическим и механическим раздражителям, особенностей моторики кишечника и состава микробиоты. При появлении симптомов в первые 60 мин после приема исследуемого углевода, также рекомендуется исключить функциональную диспепсию, сопровождающуюся висцеральной чувствительностью в сочетании с комплексом психосоматических факторов. Особенно в раннем детском возрасте, требуется проводить дифференциальную диагностику клинических проявлений, вызванных лактозой и белками молока, поскольку в этом случае симптоматика, развивающаяся после употребления молока, как правило не опосредована IgE [1].

Постановка диагноза непереносимости лактозы, как и в терапевтической практике, возможна только при подтвержденной взаимосвязи развития жалоб и приема лактозы. Отмечается, что в раннем детском возрасте оценка симптомов затрудняется ограниченностью вербального общения и интерпретацией жалоб детей своими родителями. В связи с этим рекомендуется, на примере недавно опубликованного педиатрического опросника переносимости углеводов (pCPQ), использовать вопросы максимально понятные детям, с использованием оценочных шкал типа Лайкерта. Подчеркивается необходимость учета отсутствия у детей четкой корреляционной связи между проявлениями лактозной недостаточности и активностью лактазы. Приведен пример оценки эффективности опросника в австрийском исследовании у детей и подростков с жалобами на персистирующую неорганическую абдоминальную боль, при проведении фрук-

тозного или лактозного H_2ДТ, показавшей более частое возникновение жалоб после приема лактозы у детей без нарушения метаболизма углеводов, чем с мальабсорбцией (46% против 32%), с диаметрально противоположным результатом на фоне приема фруктозы (37% против 44%). У 21% всех обследованных детей после приема лактозы возникали жалобы, несмотря на отсутствие мальабсорбции, и, наоборот, 18% детей с мальабсорбцией не имели каких-либо проявлений в течение 3-часового периода наблюдения [19].

Учитывая эти данные, у детей рекомендуется оценивать вероятность наличия непереносимости лактозы при наличии в анамнезе связи между её приемом и возникновением симптомов, с помощью валидированного опросника, с последующим назначением в течение 2 недель безлактозной диеты. При исчезновении симптомов на фоне соблюдения диеты и их рецидиве при повторном введении молочных продуктов, для постановки диагноза допускается не прибегать к проведению H_2ДТ. При невыраженной клинической симптоматике или её слабой корреляции с приемом лактозы, H_2ДТ с оценкой жалоб в ходе исследования является наименее инвазивным и наиболее надежным исследованием в диагностики мальабсорбции и непереносимости лактозы [18].

Исследование у детей рекомендуют проводит в течение 2-3 часов утром натощак, увеличивая длительность процедуры до 4-6 часов при необходимости оценки взаимосвязи приема лактозы с развитием диареи. При базальном уровне продукции H_2 ≥15 ppm детей обычно просят прополоскать рот обычной водой, с повторной оценкой уровня базальной продукции H_2, при этом, для исключения влияния на результаты СИБР, исследование продолжают только при снижении исходного значения H_2 менее 15 ppm.

В педиатрической практике пока не достигнут консенсус в отношение доз углеводов, используемых для H_2ДТ. Рекомендуемые дозы лактозы колеблются от 0,5-2,0 г/кг до максимальных 25-50 г лактозы (соответствующих 500-1000 мл коровьего молока), растворяемых в воде до получения 10-20% водного раствора. Фруктоза и сорбит, которые недавно стали использоваться с диагностической целью у детей, не имеют на данный момент четких показаний и общепринятой методологии. Ключевым требованием для использования фруктозы остается исключение наследственной фруктоземии перед проведением ДТ для диагностики мальабсорбции или непереносимости фруктозы [1, 19].

Рекомендуемая доза фруктозы колеблется от 0,5-1,0 г/кг до 25-50 г, сорбит применяется в дозе от 0,2 г/кг до 5-10 г углеводов рекомендуется растворять исключительно в воде до получения 10% раствора, используемого для тестового завтрака из расчета 6 мл/кг (максимальным объемом 300 мл). Отмечается, что слабая корреляционная связь между характерными анамнестическими жалобами и нарушением всасывания фруктозы у детей не позволяет рекомендовать фруктозный H_2ДТ в рутинной клинической практике, хотя широкое внедрение опросников для диагностики непереносимости фруктозы в будущем может помочь в выявлении детей с максимальным ответом на диету с низким содержанием фруктозы. Другим потенциальным терапевтическим вариантом, требующим более подробного изучения в будущем, является использование пищевых добавок, содержащих D-ксилозоизомеразу, катализирующую превращение фруктозы в глюкозу, способную снижать концентрацию H_2 в выдыхаемом воздухе и уменьшать выраженность тошноты и абдоминальной боли у взрослых пациентов с мальабсорбцией фруктозы во время ДТ. [1, 20].

Интервалы сбора образцов выдыхаемого воздуха обычно соответствуют принятым у взрослых пациентов, составляя 15-30 минут. Как правило, повышение концентрации H_2 ≥20 ppm по сравнению с исходным уровнем спустя 60 минут является диагностическим признаком мальабсорбции. При базальном уровне H_2 ≥10 ppm, H_2ДТ интерпретируется как положительный при двукратном увеличении концентрации H_2 в трех последовательных пробах выдыхаемого воздуха, а ранний пик концентрации H_2 в первые 30 мин свидетельствует о СИБР. Для непродуцентов H_2 предложена оценка уровня CH_4 с положительным пороговым значением концентрации ≥10 ppm.

Литература

1. *Heinz F. Hammer, Mark R. Fox, Jutta Keller et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. United European Gastroenterol J. 2022 Feb; 10(1): 15-40.*

2. *Кляритская И.А., Кривой В.В., Пськова И.А., Цапяк Т.А. Актуальные вопросы проведения и оценки результатов водородных дыхательных тестов в положениях современных консенсусов. Крымский терапевтический журнал. 2019, №2, стр. 5-17.*

3. *Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American Consensus. Am. J. Gastroenterol. 2017;112:775-784.*

4. *Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G. et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(Suppl 1):1-49.*

5. *Keller J., Franke A., Storr M. et al. Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics–recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases. Z Gastroenterol. 2005;43:1071-1090.*

6. *Hammer H.F., Hammer J., Fox M. Mistakes in the management of carbohydrate intolerance and how to avoid them. UEG Education. 2019;19:9-14.*

7. *Anania C., Pacifico L., Olivero G. et al. Breath tests in pediatrics. Clin Chim Acta. 2008;397:1-12.*

8. *Wilder-Smith C., Olesen S.S., Materna A., Drewes A.M. Predictors of response to a low-FODMAP diet in patients with functional gastrointestinal disorders and lactose or fructose intolerance. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45:1094-106.*

9. *Misselwitz B., Butter M., Verbeke K., Fox M.R. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. Gut. 2019;68:2080-2091.*

10. *Linlawan S., Patcharatrakul T., Somlaw N., Gonlachanvit S.. Effect of rice, wheat, and mung bean ingestion on intestinal gas production and postprandial gastrointestinal symptoms in non-constipation irritable bowel syndrome patients. Nutrients. 2019;11:2061.*

11. Bellini M., Tonarelli S., Nagy A.G. et al. Low FODMAP diet: evidence, doubts, and hopes. Nutrients. 2020;12:12.

12. Hammer J., Sonyi M., Engesser K.M. et al. Carbohydrate-induced gastrointestinal symptoms: development and validation of a test-specific symptom questionnaire for an adult population, the adult Carbohydrate Perception Questionnaire. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020;32:171-177.

13. Zhao J., Zheng X., Chu H. et al. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients. Neuro Gastroenterol Motil. 2014;26:794-802.

14. Di Costanzo M., Berni Canani R. Lactose intolerance: common misunderstandings. Ann Nutr Metab. 2018;73(Suppl 4):30-37.

15. Hammer V., Hammer K., Memaran N. et al. Relationship between abdominal symptoms and fructose ingestion in children with chronic abdominal pain. Dig Dis Sci. 2018;63:1270-1279

16. Turco R., Salvatore S., Miele E. et al. Does a low FODMAPs diet reduce symptoms of functional abdominal pain disorders? A systematic review in adult and paediatric population, on behalf of Italian Society of Pediatrics. Ital J Pediatr. 2018;44:53.

17. Catassi C., Elli L., Bonaz B. et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno experts' criteria. Nutrients. 2015;7:4966-4977.

18. Major G., Pritchard S., Murray K. et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2017;152:124-33.

19. Hammer J., Memaran N., Huber W.D., Hammer K. Development and validation of the paediatric Carbohydrate Perception Questionnaire (pCPQ), an instrument for the assessment of carbohydrate-induced gastrointestinal symptoms in the paediatric population. Neuro Gastroenterol Motil. 2020;32: e13934.

20. Komericki P., Akkilic-Materna M., Strimitzer T. et al. Oral xylose isomerase decreases breath hydrogen excretion and improves gastrointestinal symptoms in fructose malabsorption–a double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36: 980-987.

Лекции и обзоры

Остеосаркопения

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова, Т.А. Цапяк, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.И. Стилиди

Osteosarcopenia

I.L. Kliaritskaia, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, E.I. Stilidi

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

Ключевые слова: остеосаркопения, остеопения, остеопороз, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Резюме

Остеосаркопения

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова, Т.А. Цапяк, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.И. Стилиди

Остеосаркопения была выделена в отдельный синдром в 2009 году. Остеосаркопения – это заболевание, которое характеризуется низкой мышечной массой и функцией (саркопения) и низкой минеральной плотностью костной ткани (остеопения/остеопороз). В последние годы это заболевание привлекло значительное внимание из-за растущего числа доказательств взаимосвязи между мышцами и костной тканью. Остеопения/остеопороз и саркопения имеют общие факторы риска, такие как старение; пол; гиподинамия; снижение уровня витамина D, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста I и тестостерона. Остеопения/остеопороз и саркопения – это возрастные заболевания опорно-двигательного аппарата, которые приводят к потере независимости, ухудшению качества жизни и повышению вероятности госпитализации пожилых пациентов. Остеосаркопения встречается у 5-37% пациентов в возрасте старше 65 лет. Возможные механизмы развития остеосаркопении могут включать взаимодействие гормональных (анаболических, гормонов надпочечников, инсулина, адипокинов и миокиновых кислот), пищевых, генетических факторов и образа жизни. Врачам следует проводить скрининг на остеосаркопению с помощью методов визуализации (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) для количественного определения мышечной и костной массы, в дополнение к оценке мышечной силы и функциональных возможностей.

Ключевые слова: остеосаркопения, остеопения, остеопороз, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

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*

Иськова Ирина 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 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*

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*

Мошко Юрий Александрович, *кандидат медицинских наук, доцент 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:crimtj@mail.ru*

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*

Стилиди Елена Игоревна, *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». aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

Abstract

Osteosarcopenia

I.L. Kliaritskaia, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, E.I. Stilidi

Osteosarcopenia was identified as a separate syndrome in 2009. Osteosarcopenia is commonly accepted as the presence of low muscle mass and function (sarcopenia) and low bone mineral density (osteopenia/osteoporosis). This combined condition has garnered significant attention in recent years due to growing evidence of important interactions between muscle and bone. Osteopenia/osteoporosis and sarcopenia have common risk factors, such as aging; sex; inactivity; reduced vitamin D; the growth hormone, insulin-like growth factor I; and testosterone. Osteopenia/osteoporosis and sarcopenia are age-related musculoskeletal diseases that lead to loss of independence, poor quality of life, and an increased likelihood of transition to residential aged care. Osteosarcopenia may occur in 5-37% of adults over the age of 65. Possible mechanisms for the development of osteosarcopenia may involve an interplay of hormonal (anabolic, adrenal hormones, insulin, adipokines, and myokines), nutritional, genetic, and lifestyle factors. Clinicians should screen for osteosarcopenia via imaging methods (dual-energy X-ray absorptiometry) to quantify muscle and bone mass, in addition to assessing muscle strength and functional capacity.

Keywords: osteosarcopenia, osteopenia, osteoporosis, dual energy absorptiometry.

На протяжении последних десятилетий большое внимание уделяется заболеваниям опорно-двигательного аппарата, которые ассоциированы со старением организма, таким как остеопороз и саркопения. Костная и мышечная ткани являются главными функциональными единицами опорно-двигательной системы, на которые безусловно влияет возраст, а также изменение образа жизни, связанное со старением. Здоровое старение напрямую зависит от функционального состояния костно-мышечной системы. Возрастное снижение качества костной ткани, снижение мышечной массы и силы приводят к патологическим состояниям: падениям и низкоэнергетическим переломам, инвалидности и высоким экономическим затратам на лечение в пожилом возрасте.

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме. Остеопороз можно разделить на первичный и вторичный, из которых первичный тип возникает в результате естественных процессов старения и изменений уровня гормонов, включая старческий и идиопатический остеопороз, тогда как вторичный тип возникает вторично по отношению к другим заболеваниям, таким как ревматические и иммунные заболевания, нарушения обмена веществ и др.

Прирост костной массы у мужчин и женщин достигает пика к 25-30 годам и поддерживается до 40 лет, а затем ежегодно снижается примерно до 30% от пика к 70 годам. У женщин в постменопаузе костная масса снижается быстрее, за 5-7 лет приблизительно на 20%. По мере того, как глобальное старение постепенно увеличивается, прогнозируется, что к 2050 году количество переломов, вызванных остеопорозом, будет расти в геометрической прогрессии и число пациентов с остеопоротическими переломами во всем мире может превысить 21 миллион [1].

Остеопения и остеопороз определяются в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с Т-показателями минеральной плотности костной ткани (МПК) менее -1 и -2,5 SD ниже среднего значения, соответственно.

Термин *«саркопения»* впервые был введен Розенбергом в 1989 г. и подразумевал под собой потерю мышечной массы и силы, ассоциированной со старением. Прирост мышечной массы у взрослого человека обычно достигает своего пика к 25 годам, после чего количество мышечных волокон начинает уменьшаться в общей сложности на 5% до 50 лет; после 50 лет мышечная масса уменьшается на 1-2% ежегодно. К 70 годам потери мышечной массы достигают 30-40%, а после 70 лет потери составляют порядка 3% каждый год [2, 3]. В октябре 2016 г. саркопения была официально включена в Международную классификацию болезней (МКБ-10) как самостоятельное заболевание (M62.8). За последние десятилетия с накоплением знаний о природе саркопении, ее определение претерпевало изменения, в 2018 г. Европейская рабочая группа второго созыва по изучению саркопении EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older people) представила определение и диагностические критерии саркопении [4]. Саркопения, согласно регламентирующему документу EWGSOP2, – это прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, связанное с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, ограничение физических возможностей и смертность. Для верификации диагноза, рекомендовано пользоваться диагностическими критериями EWGSOP2 (табл.1)

Рассматривая остеопороз и саркопению сквозь призму концепции «костно-мышечной единицы», в 2009 г. Нилом Бинкли и Бьорном Бюрингом был предложен новый гериатрический синдром — «остеосаркопения», для описания одновременного возникновения двух состояний и единых подходов к их лечению. У пожилых пациентов с остеосаркопенией регистрируются более высокие риски перело-

мов, смертности, по сравнению с теми пациентами, у кого имеется только один из компонентов синдрома, саркопения или остеопороз. В связи с тем, что синдром остеосаркопении относительно молодой, исследований, посвященных проблеме, сравнительно не много. И тем не менее данные, которые уже есть, позволяют представить масштабы заболевания и все риски, связанные с ним. Данные исследования, проведенного среди пациентов домов престарелых, показали, что распространенность остеосаркопении увеличивается с возрастом [мужчины: 14,3% (60-64 года) до 59,4% (≥75 лет); женщины: от 20,3% (60-64 года) до 48,3% (≥ 75 лет), P < 0,05], причем у женщин (2,5,5-82,6%) показатель был выше, чем у мужчин (16,4-32,0%) [5, 6]. Среди пациентов с низкоэнергетическими переломами (~46%) или после перелома шейки бедра (17,1-96,3%) регистрировались самые высокие показатели распространенности остеосаркопении. В исследовании, проведенном *Yoo et al.,* были получены данные о том, что в когорте пожилых пациентов с переломом шейки бедра распространенность остеосаркопении составила 28,7%, а уровень смертности был в 1,8 раза выше, по сравнению с пациентами без остеосаркопении, или без какого-либо из компонентов синдрома [7].

У саркопении и остеопороза безусловно есть общие механизмы развития, одним из которых считают снижение уровня остеокальцина – маркера костеобразования, оказывающего непосредственное влияние на прирост мышечной массы, а также стимулирующего пролиферацию β-клеток и секрецию инсулина. В мышечной ткани происходит секреция биологически активных молекул, которые влияют на костный обмен, например, ИФР-1, остеонектин, миостатин, фактор роста фибробластов-2, IL-6, IL-15. Мышечная ткань помимо выполнения функции эндокринного органа для поддержания костной массы, минимизирует риск переломов, снижает риски падений. С возрастом физическая активность прогрессивно снижается, что приводит к атрофии костной, мышечной ткани, а также связочного аппарата, помимо этого снижается потребление белка, возникает дефицит витамина D, уменьшается калорийность рациона, что в целом приводит к снижению мышечной и костной массы.

Исходя из причин, приводящих к развитию заболевания, выделяют первичную и вторичную остеосаркопению, острую и хроническую. Первичная – связана с естественными процессами старения, вторичная возникает вследствие наличия системных заболеваний, травм и др. Острая саркопения – это состояние, которое длится менее 6 мес., а при более продолжительном течении – считается хронической. Острая саркопения ассоциирована, как правило, с травмой или острой патологией, а хроническая возникает при хронической прогрессирующей патологии и значительно повышает риск смертности. Наиболее частые причины остеосаркопении представлены в табл. 2. [8].

Первичная остеосаркопения является результатом возрастного снижения функции костей и мышц; однако существует множество факторов риска, которые влияют на состояние костно-мышечной системы, тем самым усугубляя проявления остеосаркопении (табл. 3). Общими факторами риска развития остеосаркопении безусловно являются возраст и пол, низкий ИМТ, хронические заболевания, дефициты нутриентов и др., что нашло отражение в ряде исследований. В исследовании *Salech, F.; Marquez, C. et all* [9] под наблюдением были более 1100 испытуемых со средним возрастом 72 года. Остеосаркопения была выявлена в 16,4% выборки и была связана с повышенным риском падений, переломов и смертности. Риск падений и переломов был более высок среди пациентов с остеосаркопенией, по сравнению с пациентами без данного заболевания (падения: ОР 1,60; ДИ 1,07-2,38; p < 0,05; переломы: ОР 1,54; ДИ 1,13-2,08; p < 0,01). С повышением возраста процент остеосаркопении повышался, достигнув 33,7% у лиц старше 80 лет, показатели смертности были также значительно выше в группе с остеосаркопенией (15,9%) по сравнению с группой без нее (6,1%). Интересные данные были приведены в исследовании *Fahimfar, N.; Yousefi, S.; Noorali, S.;* [10], где установили взаимосвязь между возрастом, риском падений и уровнем глюкозы в крови натощак. Риск падений у пациентов с остеосаркопенией возрастал с повышением возраста пациентов (OR = 1,09, 95% ДИ: 1,04-1,14) и уровнем глюкозы в крови натощак, увеличение на 10 мг/дл глюкозы в крови увеличивало вероятность падений на 14% (OR = 1,14, 95% ДИ = 1,06-1,23).

Fahimfar N et all, изучали риски развития остеосаркопении и ее ассоциацию с кардиоваскулярными рисками. В исследование были включены 2353 пожилых пациентов, проживающих в домах престарелых. Результаты исследования показали, что нормальный индекс массы тела (мужчины: 0,84, 95% ДИ 0,81-0,88; женщины: 0,77, 95% ДИ 0,74-0,80) и адекватная физическая активность [0,64, 95% ДИ 0,46-0,88 (для обоих полов вместе взятых)] снижали риск развития остеосаркопении, в то время как высокий индекс массы тела увеличивал риск (мужчины: 1,46, 95% ДИ 1,11-1,92; женщины: 2,25, 95% ДИ 1,71-2,95) [5].

При исследовании влияния остеосаркопении на возникновение переломов позвонков *Di Monaco, M., Castiglioni, C* [11] в выборке из 350 женщин с переломом шейки бедра пришли к выводу, что пациентки с низкой костной массой и низкой мышечной массой имеют повышенный риск переломов позвонков. Кроме того, наличие саркопении и остеопороза было связано с более высоким показателем индекса деформации позвоночника, чем в группе пациентов с наличием только одного из двух компонентов синдрома.

Inoue, T.; Satake, S. at all исследовали взаимосвязь между остеосаркопений, когнитивной астенией и социальной дезадаптацией [12, 13]. Социальная дезадаптация является распространенным явле-

Табл. 1

Рабочее определение саркопении (адаптировано из EWGSOP2)

1	Низкая мышечная сила, оцениваемая по силе хвата (порог < 27 кг для мужчин и <16 кг для женщин) или тесту «Подъем со стула» (порог >15 с для 5 подъемов).
2	Низкое количество и качество мышцы, оцениваемое путем измерения аппендикулярной скелетной мышечной массы с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с порогом < 20 кг для мужчин и < 15 кг для женщин.
3	Низкие физические возможности, оцениваемые по скорости ходьбы на 4 м (порог ⩽ 0,8 м/с, теста «Встань и иди» (порог ⩾ 20 с) и ходьба на 400м (порог ⩾ 6 мин)
Вероятная саркопения ставится при наличии критерия 1 Диагноз саркопении подтвержден при дополнительном наличии критерия 2 При наличии 1, 2 и 3 критериев одновременно саркопения расценивается как тяжелая	

Табл. 2

Остеосаркопения

Первичная	Вторичная
Возраст-ассоциированные причины: • Стимуляция катаболических и снижение анаболических процессов в мышцах • Уменьшение числа миоцитов • Нарастание гормональной дисфункции • Нарушение функции щитовидной железы и инсулинорезистентность • Митохондриальная дисфункция • Нарушение нервно-мышечной регуляции	Хронические воспалительные заболевания Онкологические заболевания Эндокринные заболевания Ожирение Низкая физическая активность, длительная иммобилизация Курение Злоупотребление алкоголем Недостаточное питание, голодание, анорексия

Табл. 3

Факторы риска остеосаркопении

Остеопороз	Саркопения	Остеосаркопения
Европеоидная или монголоидная раса Низкотравматические переломы в анамнезе	Низкий уровень альбумина Прием ингибиторов АПФ Инсульт Дислипидемия	Возраст, пол Низкий ИМТ Менопауза/гипогонадизм Прием глюкокортикоидов Ревматоидный артрит Курение в настоящее время Злоупотребление алкоголем Низкое потребление белка Низкое потребление кальция Низкий уровень 25(OH)D Гиперпаратиреоз Ожирение Хроническая болезнь почек Низкая физическая нагрузка Проживание в домах престарелых

нием среди пожилых людей и приводит к потере независимости в повседневной жизни, сужению круга общения, несет экономическое бремя и снижение уровня участия в общественной жизни. В то время как когнитивная астения, определяемая как состояние сниженного когнитивного резерва, считается сосуществующей с умеренными когнитивными нарушениями и физической слабостью. У наблюдаемых 495 пожилых пациентов [12], средний возраст составил 76,5 ± 7,2 года, из них в выборке здоровых лиц было 58,2%, только с остеопорозом – 17,2%, только с саркопенией – 13,5% и с остеосаркопенией – 11,1%. Анализируя данные, авторы обнаружили, что распространенность социальной астении поэтапно увеличилась с 8,0% у здоровых пациентов, среди пациентов только с остеопорозом до 11,8%, только саркопенией – 17,9% и достигала максимальных цифр в группе с остеосаркопенией – 29,1%, соответственно ($p < 0,001$). В выборке из 432 пациентов [13] распространенность когнитивных нарушений среди всех пациентов составила 20,8% и увеличивалась поэтапно в порядке возрастания (14%), только остеопороза (22,4%), только саркопении (34,7%) и остеосаркопении (45,5%) ($p< 0,001$). Авторами были выдвинуты гипотезы о различных механизмах, объясняющих полученные результаты, например, известно, что эстроген связан с когнитивными функциями, особенно памятью, и формированием костей. Следовательно, связь между остеосаркопенией и когнитивной астенией может отражать влияние эстрогена на развитие остеопороза и нарушение когнитивных функций, особенно функции памяти. Однако эти взаимосвязи не ясны и требуют дальнейшего изучения.

Значимым фактором риска развития остеосаркопении является сахарный диабет 2 типа (СД2), и одновременное возникновение двух заболеваний существенно ухудшает состояние опорно-двигательного аппарата и увеличивает риск падений, переломов и физической астении. *Liu. J., Yu. D., Xu. M и др.* [14] исследовали у 150 пациентов старше 50 лет с СД2 без ожирения взаимосвязь между остеосаркопенией и функцией β-клеток поджелудочной железы, а также резистентностью к инсулину. Результаты исследования показали, что пациенты с сахарным диабетом и остеосаркопенией имеют более низкий ИМТ, окружность талии, процентное содержание жира в организме и худшую функцию β-клеток. Кроме того, данные показали отсутствие связи с другими факторами риска развития остеосаркопении, такими как возраст, давность заболевания, курение, употребление алкоголя, контроль уровня глюкозы. Авторы пришли к выводу, что сохранная функция β-клеток может служить защитой от развития остеосаркопении. Интересные данные предоставили *Pechmann, L.M.; Petterle, R.R. и др.* [15], которые оценили взаимосвязь между остеосаркопений и трабекулярным костным индексом (TBS) в группе пациентов с СД2 (n = 177, 64,4%) и контрольной группе (n = 146, 54,7%), средний возраст 65,1 ± 8,2 года и 68,8 ± 11,0 лет, соответственно. Результаты исследования показали более высокую частоту остеосаркопении (11,9% против 2,14%, соответственно, p = 0,010), переломов (29,9% против 18,5%, соответственно, p = 0,019) и более низкие значения силы захвата (24,4 ± 10,3 кг против 30,9 ± 9,15 кг, соответственно, p < 0,001), но сопоставимые значения МПКТ в группе пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой пациентов. Авторами был сделан вывод, что наличие остеосаркопении у пациентов с СД2 было связано с хроническими осложнениями диабета, но не с повышением уровня глюкозы натощак или гликированного гемоглобина (HbA1c).

Саркопения, остеопения/остеопороз часто встречается среди кардиологических пациентов, но клинических исследований посвященных данной проблеме крайне мало. В исследовании *Fahimfar, N., Zahedi Tajrishi, F., Gharibzadeh, S. и др.* [5] анализировали взаимосвязь между остеосаркопенией и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (такими как возраст, образование, курение, физическая активность, ИМТ, гипертония, диабет, дислипидемия и повышенная жировая масса) в когорте из 2426 участников в возрасте старше 60 лет. Согласно полученным данным распространенность остеосаркопении составила 34% и увеличивалась с возрастом в группах среди мужчин и среди женщин, но прирост был выше у мужчин 14,3% у мужчин в возрасте 60-64 лет до 59,4% у мужчин в возрасте ≥ 75 лет и увеличением с 20,3% у женщин в возрасте 60-64 лет до 48,3% у женщин в возрасте ≥ 75 лет (p = 0,019). Кроме того, ИМТ был обратно пропорционален ОС, что было более вероятно у лиц с высокой жировой массой. Таким образом, защитная роль более высокого уровня ИМТ в сочетании с вредным воздействием большого количества жира подчеркивает важность мышечной массы. ОС была более вероятна у мужчин, страдающих сахарным диабетом (скорректированный коэффициент распространенности: 1,33, 95% ДИ 1,04-1,69), но не у женщин. В то время как никакой связи между ОС, курением и липидным профилем обнаружено не было.

В настоящее время, как остеопороз, так и саркопения плохо диагностируются и, соответственно, практически не лечатся, хотя диагностика в целом не представляет трудностей для клинициста. Диагностика двух составляющих остеосаркопении строго регламентирована клиническими рекомендациями. Выявление любого из компонентов заболевания требует проведения диагностики в отношении остеосаркопении, включающую тщательный сбор анамнеза (медицинский, социальный, историю падений, переломов и приема лекарств), выявление факторов риска, физикальное обследование и целенаправленные исследования на выявление остеопороз/остеопении и саркопении.

Остеопороз/остеопения диагностируются при проведении двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) в соответствии с критериями ВОЗ по значению Т-критерия МПК ≤ –1,0 SD для остеопении и ≤ –2,5 SD для остеопороза, соответственно. Помимо этого, для скрининга остеопороза также используется алгоритм FRAX® с целью расчета высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов. Для скрининга саркопении используется опросник SARC-F или формула Ishii. SARC-F – это опросник из 5 пунктов, который пациенты должны заполнить самостоятельно и включает вопросы в отношении силы пациента, способности ходить, вставать со стула, подниматься по лестнице, количества падения. В качестве альтернативы клиницисты могут использовать скрининговый тест Ishii, который оценивает вероятность саркопении с использованием полученного из формулы показателя, основанного на трех переменных — возрасте, силе хвата и окружности икры. К критериям диагностики саркопении относятся: низкая мышечная сила, снижение мышечной массы, снижение функциональных возможностей.

Низкая мышечная сила оценивается по силе хвата и является мощным предиктором неблагоприятных исходов для пациентов, таких как более длительное пребывание в больнице, плохое качество жизни, смертность. Сила хвата умеренно коррелирует с силой других отделов тела, поэтому она служит надежным заменителем более сложных показателей силы рук и ног. Для измерения силы хвата используется кистевой динамометр (пороговое значение для подтверждения снижения мышечной силы — менее 27 кг для мужчин и менее 16 кг для женщин). В качестве альтернативы при невозможности проведения этого теста можно использовать тест подъ-

ема со стула (5 вставаний без помощи рук > 15 с)

Снижение мышечной массы определяется с помощью DXA, которая является «золотым стандартом» вследствие высокой точности и воспроизводимости результатов, и биоимпедансный анализ BIA (Bioimpedance analysis) состава тела. Для оценки мышечной массы рассчитывается аппендикулярный мышечный индекс (АМИ), определяемый как вес нежировой массы мягких тканей («тощая масса») верхних и нижних конечностей (аппендикулярная мышечная масса, АММ) в килограммах, измеренный с помощью DXA, и деленный на рост в метрах в квадрате (кг/м2). Пороговое значение АММ — менее 20 кг для мужчин и менее 15 кг для женщин. Пороговое значение АМИ — менее < 7 кг/м2 для мужчин и менее 6 кг/м2 для женщин.

Оценка функциональных возможностей позволяет объективно оценить функции всего тела, связанные с передвижением, которая включает в себя не только мышцы, но и функции центральной и периферической нервной системы, включая равновесие. Оценить функциональные возможности пациента можно с помощью четырех альтернативных тестов. Первый – краткий комплекс тестов оценки физической формы (ККТФФ) состоит из 3 частей: оценки скорости ходьбы, баланса и времени 5-кратного подъема со стула без помощи рук. Максимальное количество баллов за выполнение этого набора тестов – 12, а при ≤ 8 баллов диагностируют сниженные физические возможности обследуемого пациента. Второй – тест «Встань и иди» заключается в подъеме со стула и прохождении вперед 3 метров, а затем повороте на 180º и возвращении на стул (порог ≥ 20 сек для мужчин и женщин). Третий – ходьба на 400 метров (20 кругов по 20 метров), во время ходьбы разрешается сделать до двух остановок (порог – 6 мин и более (незавершение теста в заданное время). Четвертый – измерение скорости ходьбы (пороговое значение ≤0,8 м/с). С точки зрения удобства использования и способности прогнозировать исходы, связанные с саркопенией, EWGSOP2 рекомендует использовать скорость ходьбы для оценки функциональных возможностей [16]. (*Продолжение в следующем номере*)

Литература

1. *Ettinger MP: Aging bone and osteoporosis: strategies for preventing fractures in the elderly.* Arch Intern Med*, 2003, 163: 2237-2246.*

2. *Daly RM, Rosengren BE, Alwis G, Ahlborg HG, Sernbo I, Karlsson MK. Gender specific age-related changes in bone density, muscle strength and functional performance in the elderly: a-10 year prospective population-based study. BMC Geriatr 2013;13:71.*

3. *Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. J Appl Physiol 2000;89:81-88.*

4. *Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.*

5. *Fahimfar N, Zahedi Tajrishi F, Gharibzadeh S, Shafiee G, Tanha K, Heshmat R, et al. Prevalence of osteosarcopenia and its association with cardiovascular risk factors in Iranian older people: Bushehr Elderly Health (BEH) Program. Calcif Tissue Int 2019;1-7, https://doi.org/10.1007/s00223-019-00646-6.*

6. *Kirk B, Phu S, Debruin DA, Hayes A, Duque G. Aging Muscle and Sarcopenia. RefModul Biomed Sci 2019;https://doi.org/ 10.1016/B978-0-12-801238-3.11430-8*

7. *Yoo JI, Kim H, Ha YC, Kwon HB, Koo KH. Osteosarcopenia in patients with hip fracture is related with high mortality. J Korean Med Sci 2018;33:https://doi.org/10.3346/ jkms.2018.33.e27*

8. *Fatima M, Brennan-Olsen S, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2019;11:1759720X1986700. doi: 10.1177/1759720x19867009.*

9. *Salech, F.; Marquez, C.; Lera, L.; Angel, B.; Saguez, R.; Albala, C. Osteosarcopenia Predicts Falls, Fractures, and Mortality in Chilean Community-Dwelling Older Adults. J. Am. Med Dir. Assoc. 2021, 22, 853-858.*

10. *Fahimfar, N.; Yousefi, S.; Noorali, S.; Gharibzadeh, S.; Sanjari, M.; Khalagi, K.; Mehri, A.; Shafiee, G.; Heshmat, R.; Nabipour, I.; et al. The association of cardio-metabolic risk factors and history of falling in men with osteosarcopenia: A cross-sectional analysis of Bushehr Elderly Health (BEH) program. BMC Geriatr. 2022, 22, 46.*

11. *Di Monaco, M.; Castiglioni, C.; Bardesono, F.; Milano, E.; Massazza, G. Sarcopenia, osteoporosis and the burden of prevalent vertebral fractures: A cross-sectional study of 350 women with hip fracture. Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 2020, 56, 184-190.*

12. *Inoue, T.; Maeda, K.; Satake, S.; Matsui, Y.; Arai, H. Osteosarcopenia, the co-existence of osteoporosis and sarcopenia, is associated with social frailty in older adults. Aging Clin. Exp. Res. 2021, 34, 291.*

13. *Inoue, T.; Shimizu, A.; Satake, S.; Matsui, Y.; Ueshima, J.; Murotani, K.; Arai, H.; Maeda, K. Association between osteosarcopenia and cognitive frailty in older outpatients visiting a frailty clinic. Arch. Gerontol. Geriatr. 2021, 98, 104530.*

14. *Liu, J.; Yu, D.; Xu, M.; Feng, R.; Sun, Y.; Yin, X.; Lai, H.; Wang, C.; Liu, J. β-Cell function is associated with osteosarcopenia in middle-aged and older nonobese patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. Open Med. 2021, 16, 1583-1590.*

15. *Pechmann, L.M.; Petterle, R.R.; Moreira, C.A.; Borba, V.Z.C. Osteosarcopenia and trabecular bone score in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch. Endocrinol. Metab. 2021, 65, 801-810.*

16. *Cruz-Jentoft, A.J.; Bahat, G.; Bauer, J.; Boirie, Y.; Bruyère, O.; Cederholm, T.; Cooper, C.; Landi, F.; Rolland, Y.; Sayer, A.A.; et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019, 48, 16-31.*

В помощь практическому врачу

Диагностика и лечение перикардитов, основные положения клинических рекомендаций 2022 года

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

Diagnosis and treatment of pericarditis, the main points of the clinical recommendations, 2022

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

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

Ключевые слова: перикардиты, диагностика, лечение

Резюме

Диагностика и лечение перикардитов, основные положения клинических рекомендаций 2022 года

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

Российское кардиологическое общество при участии Евразийской ассоциации терапевтов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества патологоанатомов, Российского Общества Рентгенологов и Радиологов в 2022 г. представили обновленные клинические рекомендации «Перикардиты». Перикардит характеризуется воспалительным поражением листков перикарда различной этиологии и может быть как самостоятельной нозологической единицей, так и проявлением другого заболевания. Клиническая картина заболевания вариабельна, специфические проявления заболевания отсутствуют, что объясняет неопределенность истинной распространенности перикардитов.

В зависимости от этиологии выделяют идиопатические, инфекционные и неинфекционные пе-

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, 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 «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

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

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

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

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

рикардиты. Развитие перикардита после инфаркта миокарда, посткардиотомный и посттравматический перикардиты объединены в группу, которая обозначается термином «синдромы после поражения сердца». По течению выделяют острый, подострый, хронический, рецидивирующий, интермиттирующий или перемежающийся, непрерывно рецидивирующий перикардиты. В зависимости от наличия выпота выделяют сухой (фибринозный) и экссудативный/экссудативно-констриктивный перикардит. В диагнозе также указывается наличие гемодинамических нарушений, к которым относится тампонада сердца и перикардиальная констрикция.

Критериями постановки диагноза перикардита, кроме особенностей клинической картины различных вариантов течения заболевания, являются выявление лабораторных критериев воспаления, а также наличие инструментальных признаков поражения перикарда по данным ЭхоКГ, КТ, МРТ и ЭКГ.

Препаратами первой линии в лечении перикардитов являются ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, безвременника осеннего семян экстракт (источник алкалоида Колхицина). Глюкокортикостероиды являются препаратами второй линии, используются в случае непереносимости или неэффективности препаратов первой линии и у пациентов с аутоиммунными и иммуновоспалительными вариантами перикардитов. В ряде случаев необходимо введение лекарственных агентов в полость перикарда: противоопухолевых препаратов при неопластических перикардитах, триамцинолона при уремии, фибринолитиков при гнойном перикардите. Показаниями для хирургического лечения являются наличие тампонады сердца, констриктивного перикардита или выраженного выпота в полость перикарда.

Ключевые слова: перикардиты, диагностика, лечение

Abstract

Diagnosis and treatment of pericarditis, the main points of the clinical recommendations, 2022.

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

The Russian Society of Cardiology with the participation of the Eurasian Association of Therapists, the Russian Scientific Medical Society of Therapists, the Russian Society of Pathologists, the Russian Society of Radiologists and Radiologists in 2022 presented updated clinical recommendations «Pericarditis». Pericarditis is characterized by an inflammatory lesion of the leaves of the pericardium of various etiologies and can be both an independent nosological unit and a manifestation of another disease. The clinical picture of the disease is variable; there are no specific manifestations of the disease, which explains the uncertainty of the true prevalence of pericarditis.

Depending on the etiology, idiopathic, infectious and non-infectious pericarditis are distinguished. The development of pericarditis after myocardial infarction, postcardiotomic and posttraumatic pericarditis are combined into a group, which is designated by the term «syndromes after heart damage». There are acute, subacute, chronic, recurrent, intermittent or intermittent, continuously recurrent pericarditis. Depending on the presence of effusion, dry (fibrinous) and exudative / exudative-constrictive pericarditis are isolated. In the diagnosis also indicates the presence of hemodynamic disorders, which include cardiac tamponade and pericardial constriction.

The criteria for the diagnosis of pericarditis, in addition to the features of the clinical picture of various variants of the course of the disease, are the identification of laboratory criteria for inflammation, as well as the presence of instrumental signs of pericardial damage according to EchoCG, CT, MRI and ECG.

The first-line drugs in the treatment of pericarditis are acetylsalicylic acid, ibuprofen, autumn evergreen seed extract (a source of the alkaloid Colchicine). Glucocorticosteroids are second-line drugs, used in case of intolerance or ineffectiveness of first-line drugs and in patients with autoimmune and immunoinflammatory variants of pericarditis. In some cases, it is necessary to introduce medicinal agents into the pericardial cavity: antitumor drugs for neoplastic pericarditis, triamcinolone for uremia, fibrinolytics for purulent pericarditis. Indications for surgical treatment are the presence of cardiac tamponade, constrictive pericarditis or pronounced effusion into the pericardial cavity.

Keywords: pericarditis, diagnosis, treatment

В конце сентября 2022 г. Министерством здравоохранения одобрены обновленные клинические рекомендации «Перикардиты». Разработчиком этого протокола является Российское кардиологическое общество при участии Евразийской ассоциации терапевтов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества патологоанатомов, Российского Общества Рентгенологов и Радиологов [1].

Перикардит характеризуется воспалительным поражением листков перикарда различной этиологии и может быть как самостоятельной нозологической единицей, так и проявлением другого заболевания [2]. Клиническая картина заболевания достаточно вариабельна, от малосимптомного до крайне тяжелого течения, специфические прояв-

ления заболевания отсутствуют, что объясняет неопределенность истинной распространенности перикардитов [3].

В зависимости от этиологии выделяют идиопатические, инфекционные и неинфекционные перикардиты. Наиболее часто встречаются вирусные перакардиты, которые могут быть обусловлены очень широким перечнем вирусных агентов. Основными из них являются: герпес-вирусы, вирусы гриппа, краснухи, энтеровирусы (вирусы Коксаки, ECHO-вирусы), аденовирусы, вирусы гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека, парвовирус В19, обладающий общностью с вирусными агентами миокардита [4].

Реже стали наблюдаться бактериальные или гнойные перикардиты, которые могут быть вызваны Mycobacterium tuberculosis, реже Mycobacterium avium; Coxiella burnetii, Borrelia burgdorferi; редко S. pneumoniae, N. meningitidis, S. aureus, Haemophilus parainfluenza, Chlamydophila pneumonia, Mycoplasma pneumoniae, Legionella, Leptospira interrogans, Listeria, Providencia stuartii, Eikenella corrodens и др. При этом отмечается, что широкое использование антибиотиков, а также пневмококовой вакцины способствовали существенному снижению частоты бактериальных перикардитов. Наиболее вероятным остается S.aureus и наблюдается тенденция роста частоты перикардитов, обусловленные анаэробными возбудителями [5, 6].

Более редкими являются перикардиты, обусловленные грибковой флорой. Среди них у пациентов с сохраненным иммунитетом может быть выявлена Histoplasma spp., а при иммунодефицитных состояниях – Candida spp., Aspergillus spp., Blastomyces spp., Cryptococcus neoformans и др. Очень редко встречаются паразитарные перикардиты, которые могут быть вызваны Entamoeba histolytica, Echinococcus spp., Toxoplasma spp. и др [1,2].

Неинфекционные причины перикардитов очень многообразны. Это могут быть аутоиммунные и иммуновоспалительные варианты поражения перикарда на фоне любого системного заболевания соединительной ткани, острой ревматической лихорадки, саркоидоза, воспалительных заболеваний кишечника, реакции «трансплантант против хозяина» [7].

В категории травматических и ятрогенных перикардитов выделяют относительно редкие варианты с ранними проявлениями: проникающие и непроникающие ранения, тупые травмы грудной клетки, торакальная хирургия, перфорация пищевода, лучевая терапия. В данной категории увеличивается частота перикардитов с поздними проявлениями. К ним относится посткардиотомный синдром как одно из осложнений коронарного шунтирования, протезирования клапанов сердца и других кардиохирургических операций. Сюда также относятся перикардиты как проявления постторакотомного синдрома, посттравматические, включая постинтервенционные (например, после имплантации электрокардиостимулятора, стентирования и т.д.) и после трансплантации сердца. Развитие перикардита после инфаркта миокарда, посткардиотомный и посттравматический перикардиты объединены в единую группу, которая обозначается термином «синдромы после поражения сердца» [8, 9].

Перикардиты могут быть обусловлены заболеваниями сердца и соседних органов. Это перикардиты, которые сочетаются с миокардитами; ранний эпистенокардитический и синдром Дресслера у больных с инфарктом миокарда; обусловленные высоким венозным давлением на фоне сердечной или легочной гипертензии; паранеопластические синдромы; а также, перикардиты у больных с пневмонией, эмпиемой плевры, инфарктом легкого, заболеваниями пищевода, расслоением аорты [10, 11].

Среди метаболических причин поражения перикарда выделяют терминальную почечную недостаточность, гипотиреоз, тиреотоксикоз, анорексию [12].

Поражения перикарда, связанные с новообразованиями, могут быть первичными и вторичными. К первичным относятся достаточно редкие злокачественные заболевания, такие как мезотелиомы, фибро- и ангиосаркомы плевры и более распространенные доброкачественные новообразования плевры (фибромы, липомы). Метастатические перикардиты наблюдаются у больных с раком легкого, молочной железы, желудка, толстой кишки, а также при лимфомах, саркомах и меланоме [13].

Выделяют также категорию перикардитов при других ситуациях или синдромах. Это амилоидоз, невротический синдром, поликистоз почек, синдром Стивена-Джонсона, эозинофильный синдром, хилоперикард, кисты перикарда, врожденное полное или частичное отсутствие перикарда [1,2].

Поражение перикарда может быть обусловлено влиянием лекарственных препаратов. Несмотря на то, что перечень таких лекарственных агентов обширный, лекарственно обусловленные перикардиты встречаются редко. Использование прокаинамида, метилдопы, изониазида, фенитоина может осложняться развитием волчаночноподобного синдрома. Такие традиционные противоопухолевые препараты, как доксорубицин, даунорубицин, блеомицин, аналоги пиримидина, фторурацил, циклофосфамид, метотрексат чаще ассоциированы с вторичной кардиопатией или перикардиопатией [14].

Поражение перикарда у онкологических больных может быть обусловлено таргетной противоопухолевой терапией (дазатиниб, иматиниб, третиноин, мышьяка триоксид) и иммунотерапией опухолей (интерлейкин-2, интерферон альфа) [15].

Кроме этого, описаны клинические случаи развития перикардита при использовании ингибиторов контрольных точек Т-клеточного иммунного ответа, бета-лактамных антибактериальных препаратов, амиодарона, тиазидных диуретиков, стрептокиназы, оральных антикоагулянтов, метисергида, месалазина, бромокриптина, пропилтиоурацила,

клозапина, циклоспорина, ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, некоторых вакцин [1, 2].

По течению выделяют острый, подострый, хронический, рецидивирующий, интермиттирующий или перемежающийся, непрерывно рецидивирующий перикардиты. Острый перикардит длится максимально 4-6 недель, характеризуется острым началом, болью в груди, иррадиирующей в плечи, лопатку, спину, усиливающейся на вдохе и ослабевающей в положении лежа на животе. В остром периоде возможны, но не обязательны гипертермия, миалгия, слабость, нарушения ритма. Одышка не типична в раннем дебюте болезни. Ее появление и нарастание свидетельствуют о нарастании объема экссудата [1, 2].

Подострый перикардит длится более 4-6 недель, максимально до 3 месяцев без ремиссии. Хронический перикардит характеризуется сохранением клинических проявлений свыше 3 месяцев. Для рецидивирующего перикардита характерно наличие рецидива после полного разрешения предыдущего эпизода и наличия бессимптомного периода не менее 4-6 недель. Близким к рецидивирующему перикардиту по клиническим критериям является интермиттирующий или перемежающийся перикардит с наличием бессимптомных периодов без применения терапии более 6 недель. О непрерывно-рецидивирующем течении говорит возникновение рецидива при прекращении или снижении интенсивности противовоспалительной терапии менее чем за 6 недель [1, 2].

В зависимости от наличия выпота выделяют сухой (фибринозный) и экссудативный/экссудативно-констриктивный перикардит. По характеру выпот может быть: транссудат (гидроперикард), экссудат (серозный, геморрагический, гнойный и гнилостный (пиоперикард), хилезный (хилоперикард)) [1, 2].

В зависимости от выраженности выпота (объем выпота или ЭхоКГ-измерение в конце диастолы) различают небольшой (50-100 мл или < 10 мм), умеренный (100-500 мл или 10-20 мм) и выраженный выпот (>500 мл или >20 мм) [1, 2].

В диагнозе также указывается наличие гемодинамических нарушений, к которым относится тампонада сердца и перикардиальная констрикция (констриктивный (сдавливающий) перикардит или «панцирное сердце») [1, 2, 3].

Клиническая картина тампонады сердца характеризуется резкой слабостью, головокружением, синкопальными состояниями, нарастанием одышки. Типична поза пациента — больной сидит с наклоном вперед. При осмотре обращает внимание бледность, цианоз, отечность лица, набухание шейных вен, снижение артериального давления, тахикардия, ослабление тонов сердца, появление парадоксального пульса. Наблюдается одышка или учащенное дыхание при отсутствии хрипов в легких. Увеличивается печень, появляется асцит [1].

Констриктивный перикардит характеризуется постепенным нарастанием в течение нескольких месяцев или даже лет выраженности диастолической дисфункции желудочков сердца, обусловленной фиброзным поражением листков перикарда и облитерацией полости перикарда. Это приводит к повышению венозного давления по большому кругу, сдавливанию верхней и нижней полых вен в местах их впадения в правое предсердие. Появляется набухание шейных вен, усиливающееся на вдохе, и одутловатость лица [1].

Критериями постановки диагноза перикардита, кроме особенностей клинической картины различных вариантов течения заболевания, являются: выявление лабораторных критериев перикардита (повышение уровня маркеров воспаления, СРБ, СОЭ, и уровня маркеров повреждения миокарда – КФК-МВ, тропонинов I, T), а также наличие инструментальных признаков поражения перикарда по данным ЭхоКГ, КТ, МРТ и ЭКГ [1, 2].

В первые дни болезни, пациентам с перикардитами рекомендуется ограничение физической активности до строго постельного режима, в последующем полупостельного режима до исчезновения болей, лихорадки и нормализации уровня СРБ [1, 2].

Пациентам с острым неспецифическим перикардитом в лечении рекомендовано использование ацетилсалициловой кислоты (АСК), ибупрофена и безвременника осеннего семян экстракт (источник алкалоида Колхицина). АСК является препаратом выбора у пациентов, которые используют его в качестве антитромбоцитарного препарата. У остальных пациентов при условии хорошей переносимости АСК также может рассматриваться в качестве препарата первой линии. Рекомендуемая доза АСК 750-1000 мг каждые 8 часов до нормализации температуры с последующим снижением дозы до 500 мг каждые 8 часов в течение недели и 250 мг 2 раза в сутки еще в течение 2 недель [2].

При плохой переносимости АСК используется ибупрофен в дозе 600 мг каждые 8 часов до исчезновения клинических признаков перикардита. Оба препарата требуют гастропротекции [1, 2]. При непереносимости АСК и ибупрофена используется безвременника осеннего семян экстракт (источник алкалоида Колхицина). Также этот препарат назначается в комбинации с АСК или ибупрофеном пациентам с риском рецидива перикардита в дозе 0,5 мг один раз в день (масса пациента менее 70 кг) или два раза в день (масса пациента 70 и более кг) [16]. Глюкокортикостероиды (ГКС) при остром перикардите используются только в случае непереносимости или неэффективности АСК и НПВП, т. к. использование ГКС может способствовать хронизации заболевания. Для снижения риска перехода в хронические формы перикардита рекомендовано использование низких доз ГКС (эквивалентно 0,2-0,5 мг преднизолона) в комбинации с безвременника осеннего семян экстрактом (источник алкалоида Колхицина) [17].

В лечении рецидивирующего перикардита реко-

мендованы в максимальных дозах АСК, ибупрофен или индометацин. Добавление к НПВП безвременника осеннего семян экстракта (источник алкалоида Колхицина) способствует потенцированию противовоспалительного эффекта. Терапию этим препаратом рекомендуется продолжать не менее 6 месяцев, ориентируясь на клинический ответ. При неэффективности препаратов первой линии рекомендуется использование ГКС в комбинации с азатиаприном или препаратами, блокирующими интерлейкин-1, или селективным блокатором интерлейкиновых рецепторов. Алгоритмы хронического и перемежающего перикардита аналогичны. Больным с признаками развивающейся тампонады сердца не рекомендовано использование вазодилататоров и диуретиков, единственным методом лечения является перикардиоцентез [1, 2, 18].

Пациентам с бактериальными перикардитами рекомендовано использование антибактериальных препаратов системного действия. В случае подтверждения диагноза внелегочного туберкулеза может быть эффективно использование рифампицина, изониазида, пиразинамида или этамбутола, как минимум в течение 2 месяцев, с переходом на изониазид и рифампицин до 6 месяцев терапии [19].

В ряде случаев необходимо введение лекарственных агентов в полость перикарда: противоопухолевых препаратов при неопластических перикардитах, триамцинолона при уремии, фибринолитиков при гнойном перикардите [20, 21].

Показаниями для хирургического лечения являются: наличие тампонады сердца, констриктивного перикардита или выраженного выпота в полость перикарда. Основными хирургическими методами лечения являются: перикардиоцентез и дренирование полости перикарда, формирование перикардиального окна, кардиолиз (рассечение спаек между листками перикарда) и перикардэктомия [1, 2].

В клинических рекомендациях в разделе медицинской реабилитации отмечается, что методы физической реабилитации у больных перикардитом не разработаны. Больным с острым перикардитом физические тренировки абсолютно противопоказаны. В период стабилизации состояния пациента при условии исчезновения лабораторных признаков воспаления рекомендовано постепенное расширение физической активности от низкой до умеренной [1, 2, 22].

Литература

1. *Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. Российское кардиологическое общество при участии Евразийской ассоциации терапевтов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества патологоанатомов, Российского Общества Рентгенологов и Радиологов. Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/KR_Pericardit.pdf.*
2. *Adler Y., Charron P., Imazio M. et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015; 36: 2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318*
3. *Chiabrando J.G., Bonaventura A., Vecchié A. et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(1):76-92. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.021.*
4. *Ismail T.F. Acute pericarditis: Update on diagnosis and management. Clin Med (Lond). 2020; 20(1): 48-51. doi:10.7861/clinmed.cme.20.1.4.*
5. *Maisch B., Rupp H., Ristic A., et al. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy — a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. Heart Fail Rev. 2013; 18: 317-28. doi: 10.1007/s10741- 013-9382-y.*
6. *Burazor I., Aviel-Ronen S., Imazio M. et al. Primary malignancies of the heart and pericardium. Clin Cardiol. 2014; 37 (9): 582-8. https://doi.org/10.1002/clc.22295*
7. *Skajaa N., Horváth-Puhó E., Adelborg K. et al. Lack of seasonality in occurrence of pericarditis, myocarditis, and endocarditis. Ann Epidemiol. 2019; 37:77-80. doi:10.1016/j.annepidem.2019.07.005*
8. *Imazio M., Hoit B.D. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. Int J Cardiol. 2013; 168:648-52. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.052*
9. *Llubani R., Bohm M., Imazio M. et al. The first post-cardiac injury syndrome reported following transcatheter aortic valve implantation: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2018; 2(4):yty107. doi:10.1093/ehjcr/yty107*
10. *Li W., Sun J., Yu Y. et al. Clinical features of post cardiac injury syndrome following catheter ablation of arrhythmias: Systematic review and additional cases. Heart Lung Circ. 2019; 28(11):1689-96. doi:10.1016/j.hlc.2018.09.001*
11. *Montrief T., Davis W.T., Koyfman A., et al. Mechanical, inflammatory, and embolic complications of myocardial infarction: An emergency medicine review. Am J Emerg Med. 2019; 37 (6):1175-1183. doi:10.1016/j.ajem.2019.04.003*
12. *Mc.Namara N., Ibrahim A., Satti Z., et al. Acute pericarditis: a review of current diagnostic and management guidelines. Future Cardiol. 2019; 15(2):119-126. doi:10.2217/fca-2017-0102*
13. *Zipes D., Libby P., Bonow R., et al. Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine, 2-Volume Set 11th. Philadelphia: Elsevier; 2019.*
14. *Ala C.K., Klein A.L., Moslehi J.J. Cancer treatment-associated pericardial disease: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management. Curr Cardiol Rep. 2019; 21(12):156. doi:10.1007/s11886-019-1225-6.*
15. *Altan M., Toki M.I., Gettinger S.N. et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pericarditis. J Thorac Oncol. 2019; 14:1102-8. doi:10.1016/j.jtho.2019.02.026*
16. *Imazio M., Brucato A., Derosa F.G. et al. Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2009; 10:217-30. doi:10.2459/JCM.0b013e328322f9b1*
17. *Imazio M., Gaita F.. Acute and recurrent pericarditis. Cardiol Clin. 2017; 35(4):505-513. doi:10.1016/j.ccl.2017.07.004.*
18. *Schwier N., Tran N.. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Aspirin Therapy for the Treatment of Acute and Recurrent Idiopathic Pericarditis.Pharmaceuticals (Basel). 2016; 9(2). pii: E17.*
19. *Isiguzo G., Du Bruyn E., Howlett P., et al. Diagnosis and management of tuberculous pericarditis: What is new? Curr Cardiol Rep. 2020; 22(1):2. doi:10.1007/s11886-020-1254-1*
20. *Adler Y., Charron P., Imazio M., et al. ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. European Heart Journal. 2015 36 2921-2964.*
21. *Martinoni A. et al. Long-term results of intrapericardial chemotherapeutic treatment of malignant pericardial effusions with thiotepa. Chest. 2004. 126:1412-1416.*
22. *Imazio M., Lazaros G., Brucato A., et al. Recurrent pericarditis: new and emerging therapeutic options. Nature Reviews Cardiology. 2015; 13 (2): 99-105.*

В помощь практическому врачу

Основные подходы к снижению периоперационных кардиальных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах

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

Main approaches to reduction of periooperative of cardiac complications in noncardiac surgical interventions

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

Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: сердечно – периоперационный риск, кардиоваскулярный риск, внесердечная хирургия

Резюме

Основные подходы к снижению периоперационных кардиальных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах

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

Во всем мире более 200 миллионов пациентов ежегодно переносят внесердечные операции, приблизительно у 4% этих пациентов возникают периоперационные осложнения, являющиеся ведущей и основной междисциплинарной проблемой. В связи с увеличением численности пожилого населения в большинстве развитых стран прогнозируется, что в ближайшие десятилетия количество хирургических операций увеличится на 25%, а расходы, связанные с хирургией, на 50%, а периоперационные осложнения у коморбидных пациентов на 100%. Поэтому очень важной и

Лутай Юлия Александровна, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, 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: 25u@rambler.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, 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»*

Килесса Владимир Владимирович, *доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, 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: vvkilessa@gmail.com, 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, 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: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Турна Эльвиа Юсуфовна, *кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, 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: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

актуальной является проблема стратификации периоперационного риска, оптимизации подходов к предоперационной подготовке, что приведет к уменьшению послеоперационных осложнений и оптимизирует лечебные схемы кардиальной поддержки на стационарном и амбулаторном этапах. Основная цель грамотного периоперационного мониторинга — улучшить результаты лечения пациентов и снизить экономические затраты, благодаря взаимодействию мультидисциплинарной команды. В статье представлены современные рекомендации по стратификации кардиального периоперационного риска при внесердечных хирургических вмешательствах с целью определения наилучшего подхода к снижению сердечно- сосудистой смертности.

Abstract

Main approaches to reduction of periooperative of cardiac complications in noncardiac surgical interventions

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

Worldwide, more than 200 million patients undergo noncardiac surgery each year, and approximately 4% of these patients experience perioperative complications, which are a leading and major interdisciplinary problem. Due to the increase in the elderly population in most developed countries, it is predicted that in the coming decades the number of surgical operations will increase by 25%, and the costs associated with surgery by 50%, and perioperative complications in comorbid patients by 100%. Therefore, the problem of perioperative risk stratification, optimization of approaches to preoperative preparation, which will lead to a decrease in postoperative complications and optimize treatment schemes for postoperative cardiac support at the inpatient and outpatient stages, is very important and relevant. The main goal of competent perioperative monitoring is to improve patient outcomes and reduce economic costs, thanks to the interaction of a multidisciplinary team. The article presents current recommendations for the stratification of cardiac perioperative risk in non-cardiac surgical interventions in order to determine the best approach to reduce cardiovascular mortality.

Keywords: perioperative risk, cardiovascular risk, noncardiac surgery

Во всем мире более 200 миллионов пациентов ежегодно переносят внесердечные операции, приблизительно у 4% этих пациентов возникают периоперационные осложнения [1]. Хирургические вмешательства сопровождаются ответом организма на повреждение тканей, увеличением потребности миокарда в кислороде, нарушением баланса жидкости, изменениями в системе свертывания крови, повышением тромбогенного потенциала. В связи с увеличением численности пожилого населения в большинстве развитых стран прогнозируется, что в ближайшие десятилетия количество хирургических операций увеличится на 25%, а расходы, связанные с хирургией, на 50%, а периоперационные осложнения на 100%. Учитывая, что более 60% пациентов с сосудистыми заболеваниями имеют также ишемическую болезнь сердца (ИБС), предоперационная оценка пациентов, перенесших внесердечные операции, является приоритетом общественного здравоохранения [2].

В 2022 году были опубликованы обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по кардиологической поддержке пациентов, которым выполняются некардинальные операции «Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery» [3], а также представлен проект рабочей группы Российского кардиологического общества (РКО) «Рекомендации по оценке и коррекции сердечно – сосудистых рисков при несердечных операциях» [4], в которых отображены подробные алгоритмы предоперационного обследования пациентов.

Для решения вопроса об объеме предоперационного обследования пациентов с предстоящим хирургическим вмешательством рекомендовано разделить на три основных группы в зависимости от уровня сердечно – сосудистого риска (табл. 1):

1) пациенты высокого (> 5%) риска тромботических осложнений (нуждающиеся в проведении операций на аорте, крупных артериях или периферических сосудах);

2) пациенты промежуточного (1-5%) риска (абдоминальные, нейрохирургические вмешательства, ангиопластика периферических сосудов, сосудов головы и шеи, трансплантация легких, печени, почек);

3) пациенты низкого (<1%) риска (офтальмологические, стоматологические, малые ортопедические вмешательства и т.д.).

В проекте рекомендаций РКО для стратификации периоперационного риска также рекомендуется использование прогностических шкал (Gupta MICA или индекс RCRI), прошедших независимую валидизацию (IB).

Предоперационное обследование

Алгоритм предоперационного обследования пациентов [4] предполагает возможность направления больных на операцию без дополнительного обследования при низком риске возможных осложнений и отсутствии серьезных индивидуальных

специфических факторов (рис 1).

Если вмешательство сопряжено со средним или высоким риском кардиальных осложнений, то предоперационное обследование должно включать определение коронарного резерва (функционального статуса), измеряемого в метаболических эквивалентах (МЕТ), с помощью нагрузочных тестов. Из лабораторных исследований рекомендуется определение биомаркеров – натрийуретического пептида (BNP/NTproBNP) и тропонинов. При повышении уровня BNP/NTproBNP рекомендовано либо более тщательное периоперационное мониторирование, отслеживание уровня тропонинов в течение 72 часов после операции и ведение пациента мультидисциплинарной бригадой (с включением кардилога) после операции [5], либо традиционное предоперационное обследование с проведением неинвазивных тестов [6]. Пациентам высокого риска целесообразно проводить исследование концентрации тропонинов до операции, далее – в первые 48-72 часа в послеоперационном периоде. При выявлении первой повышенной концентрации должны быть проведены дополнительные исследования для потенциального выявления закономерной динамики.

Из инструментальных методов исследования рекомендуется проведение ЭКГ пациентам, имеющим факторы риска ССЗ, при планируемом хирургическом вмешательстве высокого или среднего риска (I B); при ухудшении течения ССЗ (I B); пациентам, имеющим факторы риска кардиальной патологии при планируемом хирургическом вмешательстве низкого риска (IIa B). Проведение ЭхоКГ должно быть рекомендовано всем пациентам перед операцией высокого риска, если исследование не выполнялось за последние полгода; перед операциями среднего или низкого риска при наличии признаков структурной патологии сердца при ЭКГ покоя или измененной аускультативной картины сердца, если исследование ранее не выполнялось [4].

При высоком риске периоперационных кардиологических осложнений, возникает необходимость дальнейшего обследования и, возможно, выполнение коронарной реваскуляризации.

Если после тщательной оценки всех рисков решение о направлении пациента на операцию все же принято, следует проанализировать назначенную ему ранее схему терапии кардиологического заболевания и ответить на важнейший вопрос: какие препараты следует отменить или заменить в период подготовки к вмешательству.

Применение медикаментозной терапии в периоперационном периоде

И национальные и европейские рекомендации [3, 4] содержат подробные разделы о медикаментозной терапии уже имеющихся ССЗ. Важным является вопрос инициации или продолжении назначенного ранее лечения. Основной целью периоперационного назначения β-блокаторов является уменьшение потребления кислорода миокардом в результате уменьшения ЧСС, приводящего к удлинению диастолы и снижению сократимости миокарда. Согласно национальным рекомендациям, пациенты, которые находятся на постоянной терапии β -блокаторами, не должны прекращать прием препаратов в периоперационном периоде (IB). Изменения могут быть осуществлены до, в процессе или после операции в зависимости от клинических обстоятельств. Инициация терапии β-блокаторами перед операцией может быть рассмотрена у пациентов с установленной ИБС или ишемией миокарда (IIb B); у пациентов, планирующихся на хирургическое вмешательство высокого риска и имеющих ≥ 2 клинических факторов риска по шкале RCRI для снижения частоты периоперационного инфаркта миокарда (IIb A). При отмене препаратов терапия β -блокаторами в послеоперационном периоде должна быть возобновлена как можно быстрей, но с учетом клинической ситуации. (IIa B).

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарилкоэнзим А редуктазы (статины) широко применяются в лечении больных ИБС или с факторами риска ее развития, а также при атеросклеротическом поражении аорты, сонных и периферических артерий с целью вторичной профилактики. Кроме основного гиполипидемического эффекта, данный класс лекарственных препаратов имеет целый ряд плейотропных эффектов: противовоспалительный, антиагрегантный, антиоксидантный и другие. Плейотропные эффекты в совокупности с основным липидснижающим препятствуют дестабилизации атеросклеротических бляшек, за счёт чего реализуется профилактика неблагоприятных сердечно- сосудистых событий, в том числе и в периоперационный период.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что периоперационное использование гиполипидемической терапии снижает показатели смертности и частоты развития ИМ в течение 30 дней после операции, а также показатели долгосрочной смертности и частоты кардиальных осложнений. У пациентов, постоянно принимающих статины, рекомендовано продолжить данную терапию в периоперационном периоде (IB). Перед выполнением сосудистых операций следует рассмотреть возможность инициации терапии статинами, при этом лечение следует начинать не позднее, чем за две недели до предполагаемой даты операции (IIa B). У пациентов при наличии показаний к применению статинов стоит рассмотреть возможность периоперационной инициации статинотерапии (IIa C). Рандомизированные клинические исследования по применению эзетимиба и ингибиторов PCSK9 перед внесердечными вмешательствами в настоящее время отсутствуют.

Периоперационное назначение блокаторов РААС (иАПФ, АРА) связано с риском развития тяжелой

гипотензии во время анестезии, в особенности при более раннем или одновременном назначении β-блокаторов. Риск развития гипотензии снижается при прекращении приема иАПФ, АРА за 1 сутки до операции. Хотя данный вопрос остается дискуссионным, отмена иАПФ и АРА в день выполнения внесердечного вмешательства может быть рассмотрена у пациентов без сердечной недостаточности (IIa B) с последующим продолжением их приема в послеоперационном периоде, как только произойдет стабилизация АД и объема циркулирующей крови (IIa C). Пациентам, постоянно принимающим препараты по поводу СН, целесообразно продолжить прием иАПФ или АРА до операции и в послеоперационном периоде (IIb C). Если по какой-либо причине допущен перерыв в приеме, разумно возобновить терапию после операции как можно скорее.

В рекомендациях [3, 4] также сделан акцент на необходимость отмены ингибиторов натрий-глюкозного котрансопортёра 2-типа (SGLT-2) за 3 суток до операции. Данные препараты рекомендуется назначать пациентам при сердечной недостаточности и почечной недостаточности, благодаря их благоприятному влиянию на исходы, согласно данным рандомизированных клинических исследований [7].

Аспекты периоперационной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии

Большое внимание уделено периоперационному ведению пациентов, получающих антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию.

Решение вопроса о сохранении терапии малыми дозами АСК требует индивидуального взвешенного подхода с оценкой соотношения риска возникновения периоперационных кровотечений и риска развития тромботических осложнений.

При внесердечных хирургических вмешательствах у пациентов с ИБС в большинстве клинических ситуаций преимущество продолжения приема АСК перевешивает потенциальный вред от развития геморрагических осложнений. Рекомендовано продолжить терапию аспирином в периоперационном периоде, если позволяет расчетный риск кровотечений, а также возобновить рекомендованную антитромбоцитарную терапию как можно быстрее после вмешательства (I B). Но при этом указывается, что прием АСК должен быть прекращен, если риск кровотечения превышает потенциальную пользу от назначения данного препарата. Как правило, это относится к внутричерепным и внутриглазным вмешательствам, трансуретральной простатэктомии, а также к операциям, связанным с чрезвычайно высоким риском развития кровотечений.

При стентировании коронарных артерий и применении двойной антиагрегантной терапии плановое некардиальное хирургическое вмешательство, требующее отмены приема ингибиторов P2Y12 рецепторов, следует рассматривать не раньше, чем через

1 месяц, независимо от типа стентов, при условии, что прием аспирина может быть продолжен в течение периоперационного периода (IIa B). Перед плановой операцией прием ингибиторов P2Y12 рецепторов должен быть прекращен заранее: как минимум за 3 дня для тикагрелора, за 5 дней для клопидогрела и за 7 дней для прасугрела (IIa B). У пациентов с недавним инфарктом миокарда или при наличии других критериев высокого ишемического риска, требующих назначения ДАТТ, плановое хирургическое вмешательство может быть отложено на срок до 6 мес.

Если пациент принимает АВК, то рекомендуется не прерывать их прием, если хирургическое вмешательство имеет клинически незначимый или низкий риск кровотечений, в отсутствие связанных с пациентом факторов, увеличивающих риск кровотечения (IC). В остальных случаях прием АВК временно прекращают за 3-5 дней перед плановым хирургическим вмешательством до снижения МНО < 1,5.

Смена антикоагулянта (терапия моста) рекомендуется пациентам с:

- механическим клапаном сердца;
- ФП и значимым митральным стенозом;
- ФП с высоким риском тромботических осложнений (CHA2DS2-VASc ≥3 для женщин и ≥ 2 для мужчин);
- острым тромботическим осложнением в предшествующие 4 недели;
- высоким острым тромбоэмболическим риском (тромбоз левого желудочка, дефицит антитромбина, протеинов С и/или S) (IC).

При этом следует использовать терапевтические дозы НФГ и НМГ (IB), дальнейший прием которых возобновляется через 1-2 дня после хирургического вмешательства при условии достижения адекватного послеоперационного гемостаза (минимум – через 12 часов). Терапию АВК рекомендуется начинать также на 1-2 сутки после оперативного вмешательства, при этом в течение первых двух дней АВК принимается в нагрузочной дозе, на 50% превышающей предоперационную поддерживающую дозу; далее терапия АВК продолжается в стандартной поддерживающей дозе до момента достижения терапевтического диапазона МНО. Только после этого введение НФГ или НМГ прекращается.

В случае возникновения необходимости в выполнении экстренной хирургической операции пациентам, получающим АВК, их прием прекращается, в/в вводится 10 мг витамина К. При необходимости инфузию можно повторить через 12 часов. Немедленное прекращение эффекта АВК происходит при введении концентрата протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, под контролем уровня МНО [8].

ПОАК – дабигатрана этексилат, ривароксабан,

Табл. 1

Оценка хирургического риска

Низкий риск < 1%	Средний риск 1%-5%	Высокий риск > 5%
Стоматологические операции	Стентирование сонных артерий/ каротидная эндартерэктомия (бессимптомный АС). Каротидная эндартерэктомия (Симптомный АС)	Операции на аорте и крупных артериях
Операции на щитовидной железе	Эндоваскулярная пластика аневризмы аорты	Стентирование сонных артерий (симптомный АС)
Офтальмологические операции	Хирургия головы, шеи	Операции на 12-перстной кишке и поджелудочной железе
Малые гинекологические вмешательства	Спленэктомия, холецистэктомия, пластика грыжи пищевода	Резекция печени, операция на желчных протоках
Малые ортопедические операции	Нейрохирургические и большие ортопедические вмешательства	Эзофагоэктомия
Реконструктивная хирургия	Ангиохирургия	Реконструктивные операции при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей (шунтирование)
Малые урологические операции	Трансплантация почки	Пневмонэктомия
Видеоторакоскопическая резекция легких	Большие урологические и гинекологические оперативные вмешательства	Пересадка печени, легкого
Операции на молочной железе		Удаление мочевого пузыря

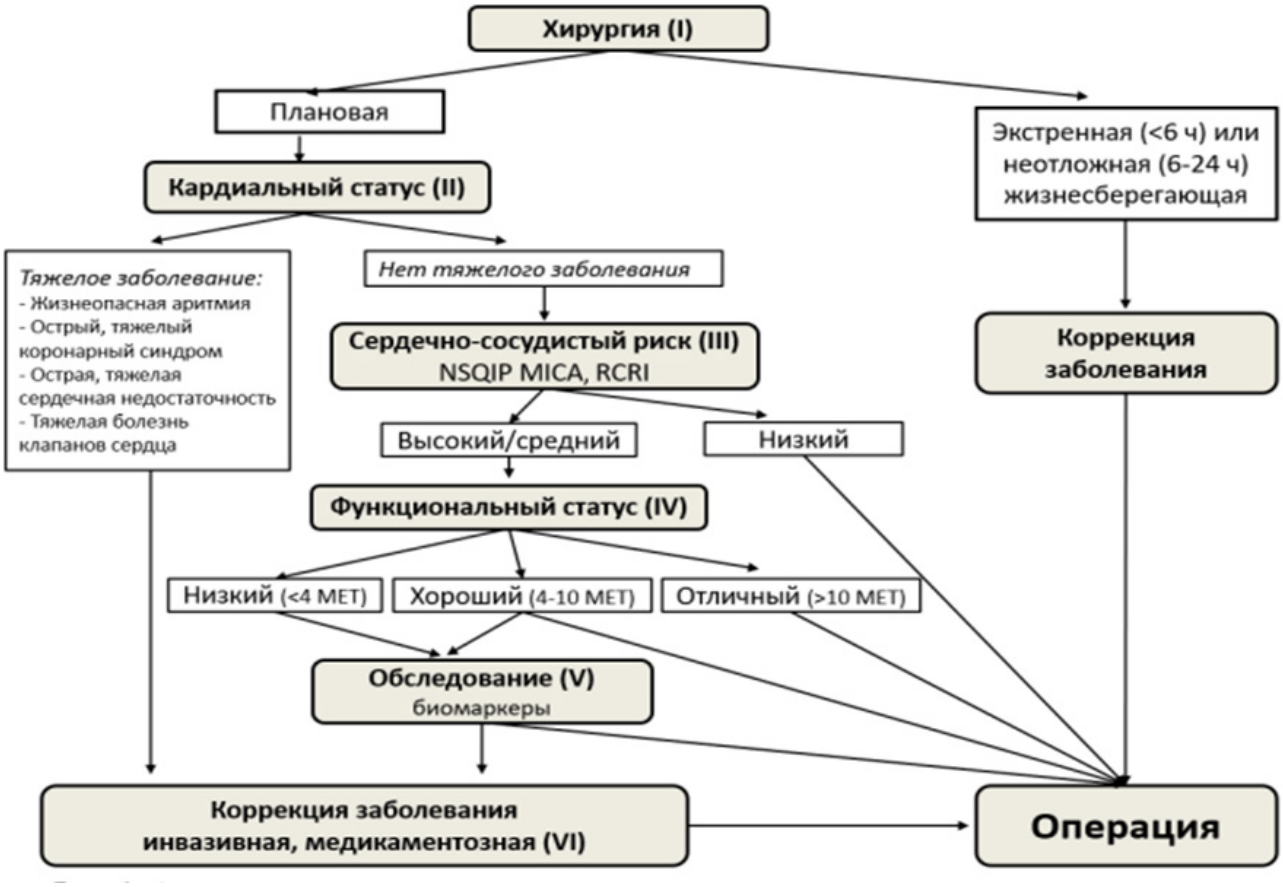

Рис.1. Алгоритм ведения пациентов при несердечных операциях

Табл. 2

Сроки временной отмены ПОАК в зависимости от риска кровотечения и клиренса креатинина

Клиренс креатинина,	Дабигатрана этексилат		Апиксабан/Эндоксабан/ Ривароксабан	
Терапия «моста» не требуется				
Процедуры с минимальным риском: через 12-24 часа после последнего приема ПОАК. Возобновление приема ПОАК в тот же день, в крайнем случае-на следующий день.				
	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск
≥80	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
50-79	≥36 ч	≥72 ч		
30-49	≥48 ч	≥96 ч		
15-29	Не показан	Не показан	≥36 ч	
<15	Нет официальных показаний к применению			

апиксабан – имеют короткий период полувыведения и четко определенное начало и окончание действия, вследствие чего терапия «моста» перед хирургическим вмешательством в большинстве случаев не требуется. Рекомендуемые сроки временной отмены препаратов в зависимости от уровня риска кровотечения и клиренса креатинина отражены в таблице 2.

Ведение пациентов при отдельных заболеваниях

Несколько глав в национальном проекте и европейских рекомендациях посвящены особенностям предоперационной подготовки больных при отдельных нозологиях.

Коронарная болезнь (ИБС)

ИБС является одной из основных причин периоперационных событий, нередко приводящих к летальному исходу. Своевременная диагностика коронарной недостаточности позволяет отсрочить проведение операции или рассмотреть альтернативные способы обезболивания и применить менее травматические способы операции. При сниженном функциональном состоянии (<4 MET), высокой вероятности ИБС (ПТВ > 15%) или высоким клиническим риском (RCRI ≥ 1) рекомендовано проведение нагрузочного тестирования с визуализацией миокарда (IB). Для исключения ИБС у пациентов с подозрением на хронический коронарный синдром в случае клинической вероятности ИБС от низкой до средней, или у пациентов, которым невозможно провести неинвазивное функциональное тестирование, следует рассмотреть использование КТ-ангиографии коронарных артерий (IIa C). Показания к проведение КАГ аналогичны таковым, как и у пациентов без хирургической патологии. КАГ перед внесосудистым и внесердечным хирургическим вмешательством считается целесообразным:

- при высоком риске развития ССО в ходе хирургического вмешательства, на основании предшествующих неинвазивных тестов;
- рефрактерной или нестабильной стенокардии;
- при сомнительных результатах предшествующих нагрузочных тестов перед оперативным вмешательством высокого и промежуточного риска;
- перед проведением экстренных и срочных хирургических вмешательств у пациентов в первые 30 дней от развития ИМ;
- при развитии ИМ в ходе хирургического вмешательства.

По данным КАГ у пациентов со стабильным течением ИБС следует проводить реваскуляризацию субтотальных стенозов КА. Иные варианты поражения коронарного русла не являются фактором, значимо повышающим риск внесердечного вмешательства [9].

Артериальная гипертензия

Прогностическое значение АГ определяется степенью выраженности поражения органов-мишеней, которые необходимо выявить перед плановым хирургическим вмешательством у пациентов с впервые диагностированной АГ (I C). По мнению ряда исследователей, можно не откладывать внесердечное вмешательство у пациентов с АГ 1-й или 2-й степеней (САД <180 мм рт. ст., ДАД < 110 рт. ст.) (IIb C), но при этом целесообразно рассмотреть временную отмену блокаторов ренин-ангиотензин альдостероновой системы из-за риска послеоперационной гипотензии (IIa C) [3, 4].

Хроническая сердечная недостаточность

По данным литературы, послеоперационная выживаемость у больных с ФВ ЛЖ< 35% значительно снижена. Такие пациенты обязательно должны получать базовую терапию ХСН, согласно действующим клиническим рекомендациям (IA). Терапию β- блокаторами у пациентов с СН рекомендовано продолжать непрерывно в периоперационном

периоде, в то время как прием дозы иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил утром в день операции может быть пропущен, принимая во внимание уровень АД пациента. Если же иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил принимались непрерывно, необходим тщательный мониторинг показателей гемодинамики пациента и, при необходимости, адекватное возмещение объема жидкости (I C).

Болезни клапанов сердца

Тяжелый аортальный стеноз – достоверный фактор периоперационной смертности и инфаркта миокарда. Таким пациентам необходимо перед плановым хирургическим вмешательством провести транскатеторную баллонную аортальную вальвулопластику или протезирование клапана (I C). В случае срочной или экстренной некардиальной процедуры, возможно выполнение некардиальной операции с соответствующим поражению клапана периоперационным ведением (мониторинг гемодинамики, лечение) или выполнение в первую очередь транскатетерной имплантации аортального клапана и/или в некоторых случаях возможно проведение баллонной аортальной вальвулопластики. Внесердечные оперативные вмешательства имеют низкий риск у больных с гемодинамически незначимым митральным стенозом (площадь >1,5 см2) и у пациентов с бессимптомным гемодинамически значимым митральным стенозом (площадь < 1,5 см2) при давлении в легочной артерии менее 50 мм. рт.ст.

Нарушения сердечного ритма и проводимости

Значимость аритмий определяется тяжестью органического поражения сердца, лежащего в их основе. Нет данных, свидетельствующих о том, что наличие изолированных желудочковых экстрасистол или неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) существенно влияет на исход при выполнении внесердечных хирургических вмешательств. Лечение этих нарушений ритма проводится по существующим клиническим рекомендациям [10].

Пароксизм желудочковой тахикардии или фибрилляции предсердий должен быть купирован электрической кардиоверсией с последующим назначением амиодарона (IC, IB соответственно). Постоянная форма фибрилляции предсердий не увеличивает ССР при условии нормосистолии. Если ФП манифестирует впервые после внесердечной операции, длительную антикоагулянтную терапию назначают по стандартным алгоритмам, исходя из риска тромбоэмболических осложнений. Рутинное назначение β-блокаторов для профилактики послеоперационной ФП не показано. Пациентам с дисфункцией синусового узла с клиническими проявлениями или высокими степенями АВ-блокад следует рассмотреть установку искусственного водителя ритма в предоперационном периоде (IB, IC).

Заключение

Таким образом, периоперационный мониторинг больных с ССЗ имеет большое значение для пациентов, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство. Идеальный подход к периоперационной оценке сердечного риска требует взаимодействия мультидисциплинарной команды в клинике. Это приводит к улучшению коммуникации врача первичного звена, анестезиолога, хирурга, пациента, его родственников, кардиолога и других вовлеченных специалистов, что способствует принятию решения в свете современных рекомендаций, целью чего является определение наилучшего подхода к снижению сердечно-сосудистой смертности.

Литература

1. *Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. N Engl J Med 2015;373:2258-2269.*
2. *Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH.. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk.//CMAJ, 173 (2005), pp. 627-34*
3. *ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC), European Heart Journal, 2022;, ehac270, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270*
4. *Проект «Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях». URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Neserdechnie_operacii.pdf (Дата обращения: 12.11.2022).*
5. *Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. Can J Cardiol. 2017; 33(1):17-32. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.*
6. *Yurttas T, Hidvegi R, Filipovic M. Biomarker-Based Preoperative Risk Stratification for Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. J Clin Med. 2020; 9(2):351. doi: 10.3390/jcm9020351.*
7. *Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb 16;77(6):772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.*
8. *Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. J Intern Med. 2005 May;257(5):399-414.*
9. *П. Ш. Чомахидзе, М. Г. Полтавская, А. А. Сыркин. Данные коронароангиографии в комплексной оценке риска сердечно-сосудистых осложнений при плановых внесердечных хирургических вмешательствах // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018;11(2): 63-67. DOI:10.17116/kardio201811263-67*
10. *Д.С. Лебедев, Е.Н. Михайлов, Н.М. Неминущий, и др. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. № КР569-2020.*

В помощь практическому врачу

Необходимость применения витамина Д при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей (часть 1).

Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, О.П. Миклин

The need for vitamin D in diseases of the upper and lower respiratory tract (part 1).

N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, Yu.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, O.P. Miklin

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

Ключевые слова: витамин Д, иммунные клетки, воспалительный ответ, острые респираторные вирусные инфекции, бронхообструктивный синдром, COVID-19.

Резюме.

Необходимость применения витамина Д при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей (часть 1).

Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, О.П. Миклин

Проблему профилактики и лечения вирусных инфекций тяжело недооценить. С недавних пор перед человечеством особенно остро стала проблема такой вирусной инфекции дыхательных путей, как коронавирусная инфекция (COVID-19), хотя и типичные, классические острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) продолжают оставаться тяжелым медицинским, социальным и экономическим грузом. ОРВИ входят в топ-3 диагнозов, которые устанавливаются при амбулаторных консультациях, а ежегодные затраты на лечение ОРВИ (кроме гриппа) превышают 22 млрд. долларов США [1].

Несмотря на значительную распространенность вирусных инфекций, их терапия по-прежнему является несовершенной, кроме всего достаточно часто назначаются антибактериальные препараты и иммуномодуляторы без доказанной эффективности. В свою очередь, своевременная этиотропная терапия вирусных инфекций осложнена тем, что приём противовирусных препаратов следует начинать как можно раньше после начала болезни, а на этом этапе пациент нередко не обращается к врачу, пытаясь решить проблему самостоятельно. Поскольку, в условиях пандемии отсутствует время для создания и полноценного испытания новых медикаментов, учёные прилагают максимум усилий для поиска новых препаратов, а также лекарственных веществ, механизм действия ко-

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

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

Лутай Юлия Александровна,, *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: Corpulmo@yandex.ru*

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

торых возможно переосмыслить и попробовать использовать в случае терапии ОРВИ, в том числе COVID 19 [2]. Именно в связи со своим иммуномодулирующим действием, внимание медицинской общественности привлек витамин Д.

Ключевые слова: витамин Д, иммунные клетки, воспалительный ответ, острые респираторные вирусные инфекции, бронхообструктивный синдром, COVID-19.

Abstract

The need for vitamin D in diseases of the upper and lower respiratory tract (part 1).

N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, Yu.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, O.P. Miklin

The problem of prevention and treatment of viral infections is hard to underestimate. Recently, the problem of such a viral infection of the respiratory tract as a coronavirus infection (COVID-19) has become especially acute for mankind, although typical, classic acute respiratory viral infections (ARVI) continue to be a heavy medical, social and economic burden. ARVI are among the top 3 diagnoses that are established during outpatient consultations, and the annual cost of treating ARVI (except for influenza) exceeds 22 billion US dollars [1].

Despite the significant prevalence of viral infections, their therapy is still imperfect, in addition, antibacterial drugs and immunomodulators are often prescribed without proven effectiveness. In turn, timely etiotropic therapy of viral infections is complicated by the fact that antiviral drugs should be started as early as possible after the onset of the disease, and at this stage the patient often does not go to the doctor, trying to solve the problem on his own. Since, in a pandemic, there is no time to create and fully test new medicines, scientists are making every effort to find new drugs, as well as medicinal substances, the mechanism of action of which can be rethought and tried to be used in the treatment of acute respiratory viral infections, including COVID 19 [2]. It is in connection with its immunomodulatory effect that vitamin D attracted the attention of the medical community.

Key words: vitamin D, immune cells, inflammatory response, acute respiratory viral infections, bronchoobstructive syndrome, COVID-19.

Витамин D – жирорастворимое вещество, необходимое для поддержания в крови уровня кальция, фосфора и магния. По своему действию он является гормоном, поскольку преимущественно производится эндогенно и принимает участие в регуляции работы более 200 генов разных клеток [3, 6], а также антирахитическим фактором. Существует несколько форм витамина D, которые можно определить в крови: 25-гидроксивитамин D [25(OH)D] и 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)(2)D]. 25-гидроксивитамин D – основная неактивная форма гормона, содержащегося в крови, предшественник активного гормона 1,25-дигидроксивитамина D. Для определения количества витамина D обычно используется 25-гидроксивитамин D из-за его высокой концентрации и длительного периода полураспада.

По происхождению витамин D бывает двух типов: эндогенный (холекальциферол), который образуется в коже под влиянием солнечных лучей, и экзогенный (эргокальциферол), который поступает в организм вместе с пищей. Пищевые источники витамина D: жирная рыба (например, лосось, скумбрия), рыбий жир. В основном витамин D является продуктом превращения 7-дегидрохолестерола, образующегося в коже под воздействием ультрафиолетового излучения с длиной волны 290-315 нм. Синтез витамина D зависит от длительности воздействия и интенсивности излучения. Переизбытка кальциферола при этом не возникает, так как существуют фоточувствительные защитные механизмы, которые метаболизируют лишний витамин D в тахистерол и люмистерол. В печени витамин D превращается в 25-гидроксикальциферол, который и является основным лабораторным показателем уровня витамина D в организме. В крови данная форма витамина транспортируется в комплексе с белком. В почках 25-OH-D превращается в биологически активную форму витамина D – 1,25-дигидроксикальциферол (1,25-OH (2)-D), который стимулирует всасывание кальция в кишечнике и реабсорбцию кальция и фосфора в почках [4, 5].

Кроме влияния на гомеостаз кальция и поддержки состояния здоровья костей, витамин Д играет важную роль в функционировании иммунной системы. То, что этот витамин является мощным модулятором иммунной системы, подтверждают такие факты:

1. Рецепторы к витамину Д присутствуют во всех иммунных клетках.
2. Этот витамин ассоциируется с выработкой Т-лимфоцитов и дифференциацией В-лимфоцитов.
3. Витамин Д запускает процессы дозревания и дифференциации моноцитов и макрофагов.
4. Витамин Д оптимизирует противовоспалительные функции, влияя на уровень интерлейкина-19.
5. Витамин Д принимает участие в выработке цитокинов и хемокинов.

6. Витамин Д индуцирует секрецию лизосомальных ферментов кислой фосфатазы и перекиси водорода [7, 8].

Рецепторы к витамину Д, кроме иммунных клеток, присутствуют и на эпителиальных клетках легких. При их активации увеличивается экспрессия противовирусных пептидов – дефензинов и кателицидинов. Считается, что нарушенный противовирусный ответ на COVID 19 и дефицит витамина Д опосредован снижением содержания LL37 – противомикробного пептида, который образуется из кателицидина [9, 10].

Витамин Д также может угнетать чрезмерный воспалительный ответ за счет угнетения провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-6, которые принимают участие в появлении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вызванного тяжелым течением COVID-19 [10, 11]. Данные более 5000 пациентов с COVID-19 свидетельствуют про связь между дефицитов уровня витамина Д и тяжестью цитокинового шторма [12, 13]. Метаанализ 25 рандомизированных контролированных исследований выявил, что добавление витамина Д к терапии ассоциируется со снижением на 12% риска развития ОРВИ [14].

Кроме роли в клеточном и гуморальном иммунитете, витамин Д принимает участие в формировании и поддержании эпителиального и эндотелиального барьеров, в том числе в легочной ткани. В экспериментах на мышах с нокаутом гена витамина Д было показано, что отсутствие влияния этого витамина способствует развитию воспаления легких и нарушения их функции, что можно объяснить повышением проницаемости легочного барьера [15]. Как недостаток, так и дефицит витамина Д ухудшают работу иммунной системы и ассоциируются с повышенной склонностью к возникновению вирусных и бактериальных инфекций [16, 17].

При дефиците витамина D уровень кальция компенсируется за счет его мобилизации из костной ткани, что может привести к остеомаляции, рахиту у детей и остеопорозу у взрослых. По данным некоторых исследований, дефицит витамина D также ассоциирован с аутоиммунными заболеваниями, раком простаты, раком молочных желез, раком толстой кишки, гипертонией, заболеваниями сердца, множественным склерозом, сахарным диабетом 1-го типа. Риск развития дефицита витамина D высокий у людей с нарушениями всасывания питательных веществ в кишечнике (например, при болезни Крона, внешнесекреточной недостаточности поджелудочной железы, муковисцидозе, целиакии, состояний после резекции желудка и кишечника), заболеваниями печени, нефротическим синдромом. Пожилые люди, жители северных широт и люди, избегающие солнечного света, также страдают недостатком витамина D. Поэтому нередко детям и взрослым с риском дефицита витамина D назначают препараты с эрго- или холекальциферолом.

Однако чрезмерное употребление препаратов витамина D имеет негативные последствия. Его избыток токсичен, может вызвать тошноту, рвоту, задержку роста и развития, повреждение почек, нарушение обмена кальция и работы иммунной системы. В связи с этим важен контроль уровня витамина D в крови, своевременная диагностика его дефицита или переизбытка.

На сегодняшний день доказано и хорошо известно положительное влияние адекватного обеспечения витамином Д3 на течение острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей. В то же время не всем известно, что дефицит витамина Д3 ассоциируется с более тяжелым течением ХОБЛ. По данным метаанализа 25 рандомизированных исследований с использованием витамина Д3 у больных с ХОБЛ, были получены следующие результаты:

- уменьшение количества больных с обострениями ХОБЛ на 61% (3 исследования, n=612);
- увеличение показателя ОФВ1 на 21% (19 исследования, n=612);
- уменьшение среднего значения теста САТ на 1,19 балла (5 исследований, n=610);
- увеличение пройденной дистанции на 8,83 м относительно данных теста с 6-минутной ходьбой (5 исследований, n=287) [19].

Тяжесть течения и контроль над БА имеют обратную связь с уровнем 25(OH)D. По данным сравнительного исследования K. Stephanie (2013), около 60% пациентов с тяжелым неконтролируемым течение БА имеют дефицит витамина D3.

Ежедневное употребление витамина D3 способно существенно уменьшать частоту обострений БА. По данным метаанализа 7 рандомизированных исследований, дополнительное употребление витамина D3 у пациентов с астмой (n=955) вызывало:

- уменьшение частоты обострения астмы на 31%;
- уменьшение частоты обострения астмы, которые требовали использования системных ГКС, на 26%;
- уменьшение частоты обострения БА, которые требовали госпитализации, на 54% [20].

Для выбора оптимальной дозы витамина Д3 рекомендуется провести определение концентрации 25(OH)D в плазме крови. Уровень 25(OH)D > 30 нг/мл свидетельствует о достаточном обеспечении витамином D3, 21-30 нг/мл – про его недостаточность, < 20 нг/мл – про выраженный дефицит. Если концентрация 25(OH)D составляет 10 нг/мл, рекомендованная терапевтическая доза витамина Д3 составляет 4000 МЕ/сутки, 15 нг/мл – 3000 МЕ/сутки, 20 нг/мл – 2000 МЕ/сутки, 25 нг/мл – 1000 МЕ/сутки.

Перечисленные дозировки направлены на достижение целевой концентрации 25(OH)D 30 нг/мл. Повторное определение уровня 25(OH)D следует проводить после 3-6 месяцев лечения [21].

Литература

1. Патчетт Д., Ян Дж., Северный Дж., Салинас М., Б.А. Бауэр Вирусные респираторные инфекции: унция профилактики стоит фунта лечения. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021; 5(2):480-485.

2. У.Д. Чан, Чжон С., Ким С., Ли С. Лекарства, перепрофилированные для COVID-19, путем виртуального скрининга 6218 лекарств и клеточного анализа//Биофизика и вычислительная биология.- 2021; 118(30).

3. Алвис М., Бастос М., Лейо Ф., Маркес Г.Витамин D – важность оценки лаборатории//Португальский журнал эндокринологии, диабета и метаболизма. 2013; 8(1):32-39.

4. Институт медицины, Совет по пищевым продуктам и питанию. Справочное потребление кальция и витамина D с пищей//Вашингтон, округ Колумбия: National Academy Press, 2010.

5. Брукс SPJ, Семпос, Коннектикут. Важность стандартизации анализа 25-гидроксивитамина D и программы стандартизации витамина D// Журнал AOAC International 2017; 100:1223-4.

6. Г.Я. Шварц Витамин Д и Д-гормон//М.: Анахарсис, 2005- 152 с.

7. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection // J Laryngol Otol. — 2010,124(5):465-9.

8. A.L. Khoo, Chai L., Koenen H., Joosten I., Netea M., van der Ven A. Translating the role of vitamin D3 in infectious diseases // Crit. Rev. Microbiol. — 2012;38(2):122-135.

9. Crane-M.A. Godreau, K.J. Clem, Payne P., Fiering S. Vitamin D Deficiency and Air Pollution Exacerbate COVID-19 Through Suppression of Antiviral Peptide LL37// Front. Public Health, Sec. Infectious Diseases – Surveillance, Prevention and Treatment,Volume 8-2020

10. Ruhul Munshi, Mohammad H Hussein, Eman A Toraih, Rami M Elshazli, Christina Jardak et all.Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients//J Med Virol. 2021 Feb; 93(2):733-740.

11. Hu Y., Sun J, Dai Z., Deng H., Li X., Huang Q, Wu Y., et all. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis// J Clin Virol. 2020 Jun;127:104371.

12. Daneshkhah A., Agrawal V., Eshein A., Subramanian H, H.K. Roy, Backman V. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients// Aging Clinical and Experimental Research, May 18, 2020.

13. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science 2020;368:473-4.

14. Adrian R Martineau, David A Jolliffe, Richard L Hooper, et all. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data// BMJ 2017;356:i6583

15. Л.К. Ибраева, Д.Х. Рыбалкина, О.А. Евменова, Ф.М. Турдалы, Ж.Т. Ибрагим D-гиповитаминоз у пациентов с заболеваниями органов дыхания в трудоспособном возрасте: риски и профилактика// Пульмонология. 2022;32(6):891-898.

16. Pludowski P., M.F. Holick, Pilz S., C.L. Wagner, B.W. Hollis, et all. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence//Autoimmun Rev. 2013 Aug;12(10):976-89.

17. Vanherwegen A-S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity// Endocrinol Metab Clin North Am. 2017 Dec;46(4):1061-1094.

18. B.R. Celli, C.G. Cote, J.M. Marin, et al. The body-mass index, airflow jbstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. //N Engl J Med. – 2004; 350: 1005-1012.

19. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials//Thorax 2019;74:337-345.

20. Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, Jolliffe D, Griffiths CJ. Does vitamin D reduce risk of severe asthma attacks or improve control of asthma symptoms?//Cochrane Review 2023. https://www.cochrane.org/CD011511

21. Плудовски П., Карчмаревич Э., Байер М. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014; (2): 109-118.

Оригинальные исследования

Использование гомеопатического препарата «Траумель-С» в лечении хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом

Л.Х. Дурягина, С.А. Демьяненко, Л.А. Дегтярева, М.Н. Морозова, Т.А. Дубровина-Парус, О.В. Дорофеева, Г.А. Сакаев

Use of the Traumel-S homeopathic preparation in the treatment of severity II chronic generalized periodontitis in patients with diabetes mellitus

L.Kh. Duryagina, S.A. Demyanenko, L.A. Degtyareva, M.N. Morozova, T.A. Dubrovina-Parus, O.V. Dorofeeva, G.A. Sakaev

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

Ключевые слова: заболевания тканей пародонта, гомеопатические препараты, сахарный диабет

Резюме

Использование гомеопатического препарата «Траумель-С» в лечении хронического генерализованного пародонтита ii степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом

Л.Х. Дурягина, С.А. Демьяненко, Л.А. Дегтярева, М.Н. Морозова, Т.А. Дубровина-Парус, О.В. Дорофеева, Г.А. Сакаев

Заболевания пародонта встречаются от 54% до 99% случаев на приеме у врача-стоматолога.

Соматические заболевания зачастую приводят к различным изменениям в полости рта, которые и являются непосредственной причиной обращения пациента к стоматологу.

Значительный арсенал традиционных препаратов не всегда обеспечивает быстрый и положительный результат лечения. Используемые препараты имеют ряд побочных эффектов, что негативно

Дурягина Л.Х. д.мед.н., *профессор, кафедры стоматологии и ортодонтии института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского. Контактная информация: terstom-ua@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Демьяненко С.А. д.мед.н., *заведующий кафедрой кафедры стоматологии и ортодонтии института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского. Контактная информация: dc.kvalitet@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Дегтярева Л.А. к.мед.н., *доцент кафедры стоматологии и ортодонтии института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского. Контактная информация: belludic@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Морозова М.Н., д.мед.н., *профессор, кафедры стоматологии и ортодонтии института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского. Контактная информация: mmrz58@mail.ru 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Дубровина-Парус Т.А., старший *преподаватель кафедры стоматологии и ортодонтии института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского». Контактная информация: casandra2008@ukr.net, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Дорофеева О.В., ассистент *кафедры стоматологии и ортодонтии института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского Контактная информация: terstom-ua@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

Сакаев Г.А., студент *5 курса института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского Контактная информация: gssakaev@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

сказывается на течении основного заболевания и качестве жизни пациента, поэтому поиск новых средств и методов лечения заболевания продолжают оставаться актуальным в настоящее время. В этой связи перспективным направлением в лечении стоматологических заболеваний, является использование гомеопатических препаратов.

В практике врачей-интернистов наиболее широко используется гомеопатический препарат «Траумель С» (Biologishe Heilmittel Heel GmbH, Германия). Эффективность данного препарата, в том числе и при лечении заболеваний пародонта, отмечена во многих исследованиях.

В данной статье изложены результаты применения гомеопатического препарата «Траумель» в лечении хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести, протекающего на фоне сахарного диабета II типа. Полученные нами данные показали, что препарат обладает выраженным терапевтическим действием, хорошо переносится пациентами, практически не имеет противопоказаний и может быть использован в лечении воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с эндокринной патологией.

В основной группе после проведенного лечения выявлена позитивная динамика в клиническом течении заболевания у 91,6% пациентов, а в контрольной группе – у 47,6%. Через 12 месяцев в основной группе абсцедирование процесса выявлено у 8,3% пациентов, а в контрольной – у 52,4%.

Ключевые слова: заболевания тканей пародонта, гомеопатические препараты, сахарный диабет.

Abstract

Use of the Traumel-S homeopathic preparation in the treatment of severity II chronic generalized periodontitis in patients with diabetes mellitus

L.Kh. Duryagina, S.A. Demyanenko, L.A. Degtyareva, M.N. Morozova, T.A. Dubrovina-Parus, O.V. Dorofeeva, G.A. Sakaev

Parodontal diseases occur from 54% to 99% of cases at the dentist's office.

Somatic diseases often lead to various changes in the oral cavity, which are the direct cause of the patient's treatment to the dentist.

A significant arsenal of traditional drugs does not always provide a quick and positive result of treatment and using of drugs have a number of effects, which are negatively affects to the course of disease and the quality of patient's life. The search for new remedies and methods of treating of the disease continues to be relevant at the present time. In this regard, a promising direction in the treatment of dental diseases is the use of homeopathic medicines.

In the practice of internists, the most widely used homeopathic drug «Traumel C» (Biologishe Heilmittel Heel GmbH, Germany). The effectiveness of this drug, including in the treatment of parodontal diseases, has been noted in many studies.

This article presents the results of the use of the homeopathic drug «Traumel» in the treatment of chronic generalized periodontitis of II severity, occurring against the background of type II diabetes mellitus. The data obtained by us showed that the drug has a pronounced therapeutic effect. It is well tolerated by patients, has practically no contraindications and can be used in the treatment of inflammatory parodontal diseases in patients with endocrine pathology.

In the main group, after the treatment, positive dynamics in the clinical course of the disease was revealed in 91.6% of patients, and in the control group – in 47.6%. After 12 months in the main group, abscessing of the process was detected in 8.3% of patients, and in the control group – in 52.4% of patients.

Keywords: parodontal tissue diseases, homeopathic medicines, diabetes mellitus.

Введение

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) является одним из самых распространённых заболеваний во всем мире. Согласно данным ВОЗ, в 2016 году сахарным диабетом страдали 425 миллионов человек. На фоне СД воспалительные заболевания тканей пародонта развиваются в два раза чаще [3].

Данные, полученные на основании реопародонтографии, свидетельствуют о значительном изменении гемодинамики сосудов в тканях пародонтального комплекса. У пациентов с длительным или тяжелым течением сахарного диабета выявляется снижение проходимости прекапилярного русла, скорости кровотока, нарушение процессов оксигенации [2, 11]. Изменения в пародонтальном комплексе у пациентов с СД специфичны и носят название «диабетическая пародонтопатия» [3].

Изменения углеводного обмена у этих пациентов приводят к нарушению иммунного статуса, что обуславливает ослабление и нарушение функций клеток защиты: макрофагов и нейтрофилов [8, 11]. Кроме того, повышение показателя концентрации глюкозы в десневой жидкости способствует размножению патогенных микроорганизмов и приводит к образованию твердого зубного налета – зубного камня. Вышеперечисленные патологические изменения в тканях пародонта усугубляются при некачественной гигиене полости рта.

Ранним признаком заболевания пародонта при сахарном диабете является гингивит. В возрасте до 20 лет он встречается у 11,6% пациентов, а у больных в возрасте до 30 лет распространенность гингивита увеличивается практически в 3 раза (до 30%) [2]. По данным литературных источников, хронический генерализованный пародонтит при сахарном диабете встречается у 98,8% пациентов и протекает наиболее агрессивно [11].

Тяжелым клиническим симптомом пародонтита являются воспалительно-дистрофические изменения альвеолярного отростка, проявляющиеся неравномерной резорбцией альвеолярного гребня [8].

Лечение заболеваний тканей пародонта на фоне общесоматической патологии представляет определенные трудности [9]. Несмотря на значительный арсенал лекарственных препаратов, проблема поиска эффективных средств и методов лечения заболеваний тканей пародонта, особенно сочетанных с сахарным диабетом, остается актуальной [1, 7, 10].

Цель работы

оценить эффективность использования гомеопатического препарата «Траумель-С» при лечении хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом II типа.

В задачи исследования входило следующее:

Определить уровень гигиены полости рта у больных с сахарным диабетом.

Установить спектр микроорганизмов пародонтальных карманов у больных с хроническим генерализованным пародонтитом II степени тяжести и сахарным диабетом II типа.

Изучить эффективность применения гомеопатического препарата «Траумель – С» при лечении хронического генерализованного пародонтита, развившегося у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом II типа

Разработать алгоритм лечения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом II типа.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 45 пациентов (25 мужчин и 20 женщин) в возрасте 36-55 лет с хроническим генерализованным пародонтитом, протекающим на фоне инсулинзависимого сахарного диабета II типа. Показатели глюкозы составили от 9 до 12 ммоль/л.

Для исследования выделены две группы пациентов: основная и контрольная. В основную группу вошли 24 человека (13 мужчин и 11 женщин), в контрольную группу – 21 человек (11 мужчин и 10 женщин) с диагнозом хронический генерализованный пародонтит II степени тяжести. Распределение пациентов на группы было рандомизированным.

Наблюдаемые подвергались многоплановому стоматологическому обследованию (осмотр слизистой оболочки полости рта: цвет, влажность, наличие и локализация элементов поражения, оценка гигиенического состояния полости рта, твердых тканей зубов и пародонта, качества имеющихся ортопедических конструкций). Учитывая значение гигиены полости рта в развитии и усилении патологического процесса тканей пародонта, гигиеническое состояние полости рта у пациентов с сахарным диабетом оценивали с помощью индекса Грина-Вермиллиона (1964). Оценка состояния тканей пародонта проводилось с помощью клинических и параклинических методов, которые включали определение индексов: индекса РМА (Шур, Масслер, 1948), индекса кровоточивости Мюллемана (1971), пародонтального индекса (PI) по Расселу (Russel, 1956), коммунального пародонтального индекса CPI (1995), а также проведение панорамной рентгенографии. С целью идентификации микрофлоры полости рта использовались стандартные микробиологические методы. Материал из полости рта натощак забирали стерильным тампоном.

После проведенного обследования пациентов согласно протоколам оказания стоматологической помощи пациентам с генерализованным пародонтитом II ст. тяжести был составлен план лечения [4, 5]. Лечение представляет собой совокупность этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. На основании данных литературы и результатов собственных исследований сложилось представление о воздействии сахарного диабета II типа на развитие и течение заболеваний пародонта, которые позволили ввести в лечение заболеваний тканей пародонта гомеопатический препарат «Траумель – С» [3, 6].

Все пациенты были обучены правилам ухода за полостью рта. Подобраны индивидуальные средства гигиены, включающие зубную пасту PresiDENT Classic, ополаскиватель PresiDENT Classic, Plus, зубную щетку PresiDENT Z3, флоссы. По результатам обследования больным назначалось комплексное патогенетическое и этиотропное лечение с учетом принципов индивидуального подхода.

Была назначена общеукрепляющая терапия – поливитаминный комплекс «Алфавит» (по 1 таблетке 3 раза в день: утром — белого цвета, в обед – розового, вечером – голубого в течение 1 месяца). Иммуностимулирующая терапия – «Имудон» (по 6 таблеток в день, рассасывать с интервалом в 2 часа).

Перед началом проведения медикаментозного лечения, пациентам обеих групп удаляли под- и наддесневые зубные отложения. Местное лечение включало обязательное устранение травмирующего агента (избирательное пришлифовывание зубов по Дженкельсону), проведение санации полости рта, замену некачественных ортопедических конструкций и хирургическое лечение пародонталь-

ных карманов в случае необходимости.

В комплекс местного медикаментозного лечения вошли: антисептическое полоскание раствором хлоргексидина (0,06%) по 15 мл в течение 20-30 секунд 3 раза в день после еды. Для обезболивания назначена 5% анестезиновая мазь (тонким слоем наносить на десну 2-3 раза в день, после нанесения препарата не рекомендуется принимать пищу и пить в течение одного часа). В качестве противомикробной терапии использовались твердеющие пародонтальные повязки с трихополом (3 раза в неделю с интервалом 2 дня). Орошение полости рта спреем «Хлорфиллипт» по два впрыскивания 5 раз в день.

Противовоспалительную терапию основная и контрольная группы получали различную. Контрольная группа – традиционный противовоспалительный препарат – «Холисал» (применяют 1-2 раза в день до еды или после еды и перед сном, полоску геля длиной 1 см выдавливают на чистый палец и втирают в десны). Основная группа – «Траумель-С» в виде инъекций 2,2 мл (по переходной складке по типу инфильтрационной анестезии, обкалывая каждый квадрант челюсти, курс лечения включал 6 посещений через день) [12, 13].

Препарат «Траумель-С» представляет собой комбинированный гомеопатический препарат, содержащий 14 различных компонентов растительного и минерального происхождения. Он обладает рядом преимуществ перед другими препаратами: оказывает выраженное противовоспалительное действие, укрепляет сосудистую стенку, улучшает микроциркуляторные процессы в десне, стимулируют общий и местный иммунитет, останавливает кровоизлияния и увеличение отечности мягких тканей в месте повреждения, повышает тонус сосудов и уменьшает их проницаемость, купирует болевой синдром, стабилизирует реологические показатели крови. «Траумель-С» обладает способностью запускать каскад вспомогательных иммунологических реакций. Благодаря этому препарат вызывает восстановление баланса между противо- и провоспалительными цитокинами в очаге воспаления и уменьшать следующие классические признаки воспаления: отек, боль, покраснение, нарушение функции. «Траумель-С» практически не имеет противопоказаний, его можно назначать при беременности и лактации [6].

Оценку эффективности, предложенного алгоритма лечения заболеваний тканей пародонта, проводили на основе показателей клинического исследования трижды: до, во время и после лечебных мероприятий в сравнении с группой больных, профилактику и лечение которым осуществляли традиционным методом.

Результаты и их обсуждение

Полноценно проведенное обследование больного позволяет установить не только локализацию и природу патологического процесса, т. е. обосновать диагноз, но и предусмотреть дальнейшее течение заболевания, его вероятный исход. На основании результатов обследования больного врач выбирает тактику лечения, устанавливает показания и противопоказания к тем или иным лечебным мероприятиям.

При микроскопии мазков со слизистой полости рта и пародонтальных карманов в результате лабораторных исследований отмечено, что у пациентов чаще всего наблюдалась смешанная грибково-бактериальная флора. Доминирующими патогенами (наиболее часто высеваемыми из пародонтальных карманов) при медленнопрогрессирующем генерализованном пародонтите являются различные виды стрептококка (89,5%), стафилококка (79,3%), грибы Кандида и трихомонады (15,5%), Actinobacillius actinomycetemcomitans (38,9%), Porphyromonas gingivalis (54,5%). Среди кокковых форм преобладали условно патогенные микроорганизмы: Streptococcus salivarius, Streptococcus sanguis, Staphylococcus Haemoliticus, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis. У 73,6% обследуемых способность микроорганизмов к образованию колоний составляла до 10^1КОЕ/т, а у 26,4% – 1,6 ± 0,1 10^2 КОЕ/т.

У больных прогрессирующим генерализованным пародонтитом по частоте выявления микроорганизмы расположились следующим образом: Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Actinobacillus actinomycetem comitans – у 89,4%; стрептококки – у 31%; стафилококки – у 20,7%; Candida albicans – у 41,3%; Klebsiella – у 20,7%; Bacteroideus forsithus – у 52,7% и Fusobacterium nucleatum – у 33,3% больных. Перечисленные микроорганизмы выявлялись в высоких концентрациях от 5,2 ± 0,2 10^6 до 6,2 ± 0,4 10^{10} КОЕ/ед.

Полученные данные микробиологических исследований согласуются с литературными данными, согласно которым к основным патогенам генерализованного пародонтита относят Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum.

Обобщенный анализ материала микробиологических исследований позволил выявить глубокие дисбиотические нарушения, которые носили характер тотального дефицита физиологической микрофлоры пародонтальных тканей с различной степенью качественных и количественных бактериальных изменений

Анализ показателей индекса Грина-Вермильона позволил выявить удовлетворительный уровень гигиены полости рта (1,89 ± 0,04) у всех обследованных больных (n=45). Полученные данные свидетельствуют о недостаточном уровне гигиены ротовой полости у пациентов генерализованным пародонтитом II ст. тяжести, протекающим на фоне инсулинзависимого сахарного диабета II типа, что может способствовать созданию неблагоприятной ситуации в этой биологической среде и отрицатель-

но влиять на течение заболеваний тканей пародонта. Это указывает на необходимость коррекции уровня гигиены в комплексном лечении.

Для больных сахарным диабетом, имеющих воспалительно-деструктивный процесс в пародонте, свойственно прогрессирующее нарастание резорбтивных явлений в альвеолярной кости, ведущих к образованию множественных, глубоких пародонтальных карманов и наличию активной воспалительной реакции в десневых тканях.

Результаты лечения больных основной группы показали высокую эффективность лечения по разработанной нами методике в сравнении с группой контроля. При этом установлено достоверное улучшение субъективной и объективной симптоматики заболеваний.

По результатам исследования достоверных различий в течении заболевания и эффективности лечения у мужчин и женщин не выявлено.

Лечение основного заболевания пациенты обеих групп получали по единой схеме.

В основной группе (24 пациента) после проведенного лечения выявлена позитивная динамика в клиническом течении заболевания у 22 (91,6%) пациентов. Пациенты отмечали отсутствие неприятного запаха изо рта, явлений парестезии и болевых ощущений, отечности десневого края, нормализацию цвета и конфигурации десны. В то же время явления кровоточивости, подвижность зубов I степени отмечались у двух пациентов основной группы, что составило 8,4%. У всех пациентов отсутствовали явления травматической окклюзии, гнойного экссудата в пародонтальных карманах.

В контрольной группе (21 пациент) клинические улучшения достоверно отмечены у 10 пациентов из 21, что составило 47,6%. Так, явления кровоточивости, болевые ощущения, подвижность зубов II степени отмечали у 52,4% пациентов этой группы.

Положительная динамика лечения пациентов основной группы с использованием Траумеля-С наблюдалась с третьего дня, а отсутствие воспалительных явлений по клиническим и параклиническим индексам наблюдалось на 12-14 день. В то время как в контрольной группе с традиционной схемой лечения положительная динамика была отмечена на пятый день, а курс лечения у них был продлен, в зависимости от клинических проявлений, до 16-18 дней.

В отдаленные сроки лечения, через 6 и 12 месяцев, у пациентов основной и контрольной групп, были получены следующие результаты. Через 6 месяцев в основной группе ухудшение клинических и параклинических индексов не выявлено, в контрольной – несколько худшие результаты. Они предъявляли жалобы на кровоточивость, появление неприятного запаха изо рта, болевые ощущения. Через 12 месяцев, в основной группе абсцедирование процесса выявлено у двух пациентов (8,3%), в то время как в контрольной группе одиночные абсцессы возникли у 11 пациентов (52,4%).

Выводы:

Воспалительные заболевания тканей пародонта на фоне сахарного диабета протекают наиболее тяжело, с частым абсцедированием, выраженным болевым синдромом, значительной степенью кровоточивости, подвижностью зубов и удовлетворительной гигиеной полости рта, что негативно сказывается на качестве жизни пациента.

Клинические проявления генерализованного пародонтита зависят от видовой структуры пародонтальной инфекции. Возбудителями хронического генерализованного пародонтита у пациентов с сахарным диабетом являются условно-патогенные микроорганизмы, преимущественно кокковые формы.

Назначение препарата «Траумель-С», способствует улучшению состояния тканей пародонта у пациентов основной группы в более ранние сроки (на 3 сутки), по сравнению с контрольной (на 5 сутки), что проявляется процессами нормализации в тканях пародонта.

По данным параклинических индексов, эффективность лечения пациентов основной группы на 23,53% ($p<0,01$) выше, чем у пациентов контрольной группы, что отразилось в сокращении сроков лечения. Клиническое улучшение в основной группе отмечалось на 12-14 день, в контрольной – на 16-18 день.

Нормализация состояния тканей пародонта у больных основной группы по нашему мнению, обусловлена назначением препарата «Траумель-С» и подтверждает эффективность предложенного метода лечения.

Перспективой дальнейших исследований является подтверждение эффективности предлагаемого метода лечения воспалительных заболеваний пародонта сочетанных с сахарным диабетом на основании биохимических, иммунологических и функциональных методов исследования.

Литература

1. *ВОЗ. Информационный бюллетень. Ноябрь 2018. Всемирная неделя правильного использования антибиотиков. // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. №6.*
2. *Гажва С.И., Гулуев Р.С. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / С.И.Гажва, Р.С. Гулуев // Обозрение. — 2012. – №1 (75). – С. 13-14.*
3. *Файзуллина Д.Б. Состояние тканей пародонта у больных сахарным диабетом / Д.Б. Файзуллина, Г.Г. Мингазов // Медицинский вестник Башкортостана. — 2009. — №5. — С. 69 -74. [Электронный ресурс].*
4. *Протокол ведения больных «Пародонтит», разработанный ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» и Минздравсоцразвития РФ и ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздравсоцразвития РФ. – Москва. – 2012.*
5. *Решение Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 23.04. 2013 г. (с изм. и доп. от 30 сентября 2014 года) (в ред. от 02.08.2018 г.) «Об утверждении Клинических рекомендаций (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит» // Официальный сайт Стоматологической Ассоциации России.*
6. *Пашковская А.Э. Антигомотоксичный препарат Траумель С и его применение в медицине / А.Э. Пашковская, И.Б. Иконникова, О.О. Янушевич // Российская стоматология. — 2011. — 4(2). — С. 4-7.*
7. *Барер Г.М. Рациональная фармакология в стоматологии / Г. М. Барер, Е. В. Зорян, В. С. Агапов, В. В. Афанасьев и др.; Под общ. ред.*

Г. М. Барера, Е. В. Зорян. – М.: Литерра, 2006. – 568 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. рук. для практикующих врачей; Т. 11). С. 20, 27-30.

8. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. 2009. – М: ООО Медицинское информационное агентство. — 336 с. С.171-180

9. Аверьянов С.В., Гуляева О.А., Ильчигулова О.Е., Маматов Ю.М. Сравнение эффективности немедикаментозных методов в комплексе поддерживающей пародонтальной терапии // Проблемы стоматологии. — 2017. — №1. — С. 51-54.

10. Гуляева О.А., Саляхова Г.А., Тухватуллина Д.Н., Маматов Ю.М., Ильчигулова О.Е. Роль немедикаментозных методов в комплексе поддерживающей пародонтальной терапии // Проблемы стоматологии. — 2017. — №1. — С. 65-68.

11. Дзампаева Ж.В. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта / Ж.В. Дзампаева // Кубанский научный медицинский вестник. — 2017. — №5. — С. 103-110.

12. Вавилова Т.П., Барер Г.М., Лисицына Е.И. «Использование препарата «Траумель С» в комплексном лечении пародонтита у пациентов, страдающих сахарным диабетом» // Ж. «Пародонтология». – 2006. – №3 (40). – С. 42-47

13. Лисицына Е.И., Вавилова Т.П., Барер Г.М., Дунаев М.В., Туманова А.С. «Результаты применения гомеопатического препарата «Траумель С» в комплексном лечении пародонтита у больных сахарным диабетом». // В сборнике материалов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.: 3-7 апреля 2006. – С. 195-195.

Оригинальные исследования

Особенности микроциркуляции в тканях пародонта как отражение системных микроциркуляторных нарушений у пациентов с клиническими проявлениями инсулинорезистентности

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

Features of microcirculation in periodontal tissues as a reflection of systemic microcirculatory disorders in patients with clinical manifestations of insulin resistance

D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley

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

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, инсулинорезистентность, микроциркуляция

Резюме

Особенности микроциркуляции в тканях пародонта как отражение системных микроциркуляторных нарушений у пациентов с клиническими проявлениями инсулинорезистентности

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

Цель исследования: изучение особенностей состояния регионарной и системной гемодинамики у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением.

Материал и методы: обследовано 96 пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, мужчины в возрасте 40-55 лет. Контрольную группу составили 33 больных с клинически интактным пародонтом, не имеющих признаков абдоминального ожирения. В группу сравнения были включены 32 больных генерализованным пародонтитом без сопутствующей общесоматической патологии. Проводили клиническое исследование состояния пародонта, реопаро-

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»*

донтографию. Оценивали качественные и количественные амплитудные показатели реопародонтограмм, определяли реографический индекс, показатель тонуса сосудов, индекс эластичности, индекс периферического сопротивления. С целью оценки системного кровоснабжения и функционального состояния сосудов использовался метод реоэнцефалографии, учитывали характер восходящей части, ее продолжительность, форму вершины, место расположения инцизуры, оценивали количественные амплитудные и скоростные показатели.

Результаты: клинические проявления инсулинорезистентности ассоциируются с формированием генерализованного пародонтита хронического течения, протекающего с выраженными нарушениями микроциркуляции в тканях пародонта. Характер изменений регионарного кровотока в тканях пародонта отражает особенности системных нарушений микроциркуляции у больных с ожирением и сопровождается вазоспазмом, снижением эффективного кровотока, нарушением эластических свойств сосудистой стенки. Достоверно чаще наблюдаются менее благоприятные варианты изменения конфигурации и качественных параметров реопародонтограмм, а также достоверно различаются показатели реографического индекса, индекса периферического сопротивления, показателя тонуса сосудов.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, инсулинорезистентность, микроциркуляция

Abstract

Features of microcirculation in periodontal tissues as a reflection of systemic microcirculatory disorders in patients with clinical manifestations of insulin resistance

D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley

The aim of the study was to study the features of the state of regional and systemic hemodynamics in patients with generalized periodontitis in combination with arterial hypertension and abdominal obesity.

Material and methods: 96 patients with arterial hypertension and abdominal obesity, men aged 40-55 years, were examined. The control group consisted of 33 patients with clinically intact periodontal disease with no signs of abdominal obesity. The comparison group included 32 patients with generalized periodontitis without concomitant general somatic pathology. A clinical study of the periodontal condition, rheoparodontography was performed.

Qualitative and quantitative amplitude parameters of rheoparodontograms were evaluated, rheographic index, vascular tone index, elasticity index, peripheral resistance index were determined. In order to assess the systemic blood supply and the functional state of the vessels, the rheoencephalography method was used, the nature of the ascending part, its duration, the shape of the apex, the location of the incision were taken into account, quantitative amplitude and velocity indicators were evaluated.

Results: clinical manifestations of insulin resistance are associated with the formation of generalized periodontitis of a chronic course occurring with severe microcirculation disorders in periodontal tissues. The nature of changes in regional blood flow in periodontal tissues reflects the features of systemic microcirculation disorders in obese patients and is accompanied by vasospasm, a decrease in effective blood flow, and a violation of the elastic properties of the vascular wall. Significantly, less favorable variants of changing the configuration and qualitative parameters of rheoparodontograms are observed more often, as well as significantly different indicators of the rheographic index, peripheral resistance index, vascular tone index.

Keywords: generalized periodontitis, insulin resistance, microcirculation.

В патогенезе генерализованного пародонтита (ГП) существенную роль играют выраженные нарушения микроциркуляции, сопровождающиеся изменениями функционального состояния сосудов пародонта, повышением сосудисто-тканевой проницаемости, сосудистого тонуса, склонностью к вазоспазму, уменьшением объема микроциркуляторного русла пародонта, снижением антиагрегационных, антикоагулянтных и фибринолитических свойств эндотелия сосудов [1, 2]. При снижении чувствительности тканей к инсулину, нарушения регионарной гемодинамики, характерные для ГП, могут усугубляться системными изменениями микроциркуляции [3, 4].

В патогенезе таких клинических проявлений инсулинорезистентности (ИР), как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, абдоминальное ожирение наблюдаются единые особенности микроциркуляторных нарушений. Они характеризуются утолщением базальной мембраны, повышением проницаемости микроциркуляторного русла, агрегацией тромбоцитов, повышением чувствительности к вазоконстрикторам [5]. В клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов 2022 года, посвященным проблеме ожирения, отмечается, что ожирение и связанные с ним метаболические изменения являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [6]. В Российской Федерации доля лиц с ожирением составляет 26,2%, а с избыточной массой тела – 62,0%

[7]. Наличие ожирения влечет за собой более высокий риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых форм рака, остеоартрита и других патологий [8].

У больных с абдоминальным ожирением наиболее ранние структурно-функциональные изменения обнаруживают на уровне периферических сосудов, в патологический процесс вовлекаются все компоненты системы микроциркуляции. Микрососудистое ремоделирование сопровождается разрежением сосудистого русла, изменением соотношения медия/просвет, замедлением неоангиогенеза, развитием дисфункции эндотелия [9], что сочетается со значительными изменениями гемореологических показателей – гиперкоагуляцией и склонностью к тромботическим состояниям [10].

Абдоминальное ожирение сопровождается изменениями вегетативной регуляции сосудистого тонуса. Гиперинсулинемия, развивающаяся на фоне ИР, и активация выработки ренина при АГ способствуют повышению активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Гиперсимпатикотония, в свою очередь, приводит к нарушениям микроциркуляторного русла, повышению тонуса сосудов и общего сосудистого сопротивления, снижению количества функционирующих капилляров в периферических тканях; способствует негативным метаболическим, трофическим, гемодинамическим и реологическим изменениям[11].

Цель исследования – изучение особенностей состояния регионарной и системной гемодинамики у больных ГП в сочетании с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением.

Материал и методы

В исследование было включено 96 пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, мужчины в возрасте 40-55 лет. У пациентов, включенных в исследование, отмечалось повышение артериального давления до 140-179/90-109 мм рт. ст. Критерием диагноза абдоминального ожирения являлась окружность талии ≥ 94 см. Выраженность ИР оценивалась на основании показателей индекса HOMA. Диагноз ГП устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев, в соответствии с клиническими рекомендациями Стоматологической Ассоциации России 2018 года.

Критериями исключения из исследования являлись: установленный диагноз сахарного диабета, артериальная гипертензия III стадии и 3 степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Контрольную группу составили 33 больных с клинически интактным пародонтом, не имеющих признаков абдоминального ожирения. В группу сравнения были включены 32 больных ГП без установленной сопутствующей общесоматической патологии. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Всем пациентам проводилось клиническое исследование с использованием основных (жалобы, анамнез, объективное обследование) и дополнительных методов исследования. Для оценки гигиенического состояния полости рта использовали гигиенический индекс Грина-Вермиллиона (OHI-S). Выраженность воспаления оценивали на основании индекса гингивита (PMA) по Parma. С целью изучения распространенности и интенсивности поражения, степени деструкции тканей пародонта использовали пародонтальный индекс (PI) по Russel. Индекс кровоточивости (ИК) по методике, предложенной H.P.Muchlemann, был использован для оценки состояния микроциркуляторного русла пародонта.

С целью оценки кровоснабжения и функционального состояния регионарных сосудов пародонта использовался метод реопарадонтографии (РПГ). Оценивались качественные и количественные амплитудные показатели реопародонтограмм. Рассчитывались реографический индекс (РИ), показатель тонуса сосудов (ПТС), индекс эластичности (ИЭ), индекс периферического сопротивления (ИПС),

Метод реоэнцефалографии был использован с целью оценки системного кровоснабжения и функционального состояния сосудов. Данный метод позволял оценить тонус периферических артерий, эластичность стенок и реактивность сосудов, состояние венозного оттока и периферического сосудистого сопротивления.

Реоэнцефалограмму регистрировали в двух основных бассейнах с каждой стороны: внутренней сонной артерии (фронтомастоидальное отведение, FM) и вертебробазиллярный бассейн (окципитомастоидальное отведение, OM).

При оценке формы реоэнцефалографической волны учитывался характер восходящей части, ее продолжительность, форма вершины, место расположения инцизуры.

Оценивались следующие количественные амплитудные и скоростные показатели: реографический индекс (РИ), время восходящей части волны, время распространения реографической волны (Q-α), межамплитудный коэффициент (МК), коэффициент асимметрии наполнения (КА).

Для проведения данных исследований использовался реограф Р-4-02, с применением в случае РПГ электродов, изготовленных по параметрам Н.К.Логиновой, в модификации В.Н. Кулыгиной.

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

У больных с абдоминальным ожирением наблюдались артериальная гипертензия, дислипидемия и нарушенная толерантность к глюкозе, что позволило установить диагноз метаболического синдрома. Индекс HOMA у всех больных основной группы исследования превышал 2,77 усл. ед, что свидетельствовало о наличии ИР. У всех пациентов с абдоминальным ожирением и больных группы сравнения были выявлены клинические признаки генерализованного пародонтита хронического течения, I-II степени.

У всех больных ГП в сочетании с клиническими проявлениями ИР нами были выявлены значительные изменения качественных, количественных показателей и конфигурации реопародонтограмм.

Реопародонтограммы всех пациентов основной группы, по сравнению с группой контроля, характеризовались пологой восходящей частью (анакротой), сглаженной вершиной, аномальным расположением дикротического зубца, что свидетельствовало об изменении тонуса и эластических свойств сосудистой стенки микроциркуляторного русла пародонта.

У больных группы сравнения при оценке конфигурации реографической волны нами также были выявлены снижение крутизны анакроты и уплощение вершины. Существенные различия в группах больных ГП наблюдались в расположении и выраженности дикротической волны.

Так, у 74 (77,08%) пациентов основной группы наблюдалась сглаженная дикротическая волна, расположение которой было смещено к вершине реографической волны. Такая конфигурация реограмм свидетельствовала о выраженном повышении периферического сопротивления сосудистой системы, значительном нарушении функционального состояния сосудов пародонта с проявлениями вазоспазма, которые сочетались с изменениями структуры сосудистой стенки и ухудшением трофических процессов в пародонте. У 22 (22,91%) больных основной группы исследования дикротическая волна была менее сглажена, и ее расположение было смещено к основанию кривой РПГ, что характерно, в большей степени, для функциональных изменений, с относительно сохраненной эластичностью и реактивностью сосудов пародонта и минимальными структурными изменениями сосудистой стенки.

У всех пациентов группы сравнения также наблюдалось патологическое расположение дикротической волны. Но при этом выраженная сглаженность и смещение дикротической волны к вершине кривой РПГ наблюдались у 13 (40,62%) больных. Смещение дикротической волны к основанию кривой РПГ с меньшей сглаженностью инцизуры преобладало у больных группы сравнения, и наблюдалось в 59,37% случаев (19 больных).

Выраженные изменения у пациентов основной группы были выявлены также при количественной оценке амплитудных характеристик РПГ. Данные количественных показателей реопародонтограмм больных исследуемых групп представлены в таблице 1.

Нами было выявлено достоверное отличие в основной группе и в группах сравнения и контроля реографического индекса, отражающего степень кровенаполнения сосудов во время систолы сердца. По сравнению с группой контроля (0,065 ± 0,04 Ом), наблюдалось снижение РИ в основной группе в 1,25 раза (0,052± 0,004 Ом, $p<0,05$). Показатели РИ в основной группе были значительно ниже и по сравнению с больными ГП без проявлений абдоминального ожирения (0,065 ± 0,04 и 0,057 ± 0,05 Ом соответственно, $p<0,05$), что свидетельствовало о выраженном обеднении кровенаполнения микроциркуляторного русла пародонта при формировании ГП у лиц с избыточной массой тела.

В обеих группах пациентов с ГП индекс эластичности, позволяющий оценивать степень эластичности сосудистых стенок, был достоверно ниже, чем в контрольной группе (79,9 ± 3,52%, 80,46 ± 2,89% и 84,45 ± 3,86%, соответственно, $p<0,05$), но в основной группе и группе сравнения достоверно не различался. В обеих группах больных с ГП выявлено выраженное повышение индекса периферического сопротивления и показателя тонуса сосудов, по сравнению с условно здоровыми лицами.

Так, ИПС, характеризующий сопротивление току крови в сосудистом регионе пародонта, в основной группе (90,53 ± 3,39%) в 1,17 раза превышал данный показатель в группе контроля (77,09 ± 2,41%, $p<0,05$). ПТС, характеризующий степень тонического напряжения стенок сосудов, в основной группе (17,19 ± 1,45%) был в 1,21 раза выше, чем в группе контроля (14,18 ± 1,35%, $p<0,05$).

ИПС и ПТС достоверно различались и в основной группе и группе сравнения. ИПС в основной группе (90,53 ± 3,39%) значительно превышал данный показатель в группе сравнения (83,06 ± 4,44%, $p<0,05$). ПТС в основной группе (17,19 ± 1,45%) также был достоверно выше, чем у больных ГП с сохраненной чувствительностью к инсулину (15,87 ± 1,86%, $p<0,05$).

Таким образом, у больных основной группы преобладали и наблюдались достоверно чаще, чем в группе сравнения, менее благоприятные варианты изменения конфигурации и качественных параметров реопародонтограмм (77,08% и 40,62% случаев, соответственно, $p<0,05$), что свидетельствовало о более существенном нарушении процессов микроциркуляции в пародонте у больных ГП в условиях инсулинорезистентности. Выявленные изменения количественных реографических показателей в основной группе и группе сравнения свидетельствовали о существенном снижении уровня кровоснабжения, обусловленного вазоконстрикцией, при развитии воспалительно-дистрофических изменений в пародонте.

Особенности региональных изменений процессов микроциркуляции в тканях пародонта у боль-

Табл. 1

Количественные показатели реопародонтографии больных изучаемых групп, (M±m)

Показатели РПГ	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
РИ (Ом)	0,052± 0,004* **	0,057±0,05*	0,065±0,04
ИЭ, %	79,9±3,52*	80,46±2,89*	84,45±3,86
ИПС, %	90,53±3,39* **	83,06±4,44*	77,09±2,41
ПТС, %	17,19±1,45* **	15,87±1,86*	14,18±1,35

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.

ных основной группы нами были сопоставлены с характером системных процессов гемодинамики, для чего был использован метод реоэнцефалографии.

Оценка конфигурации реоэнцефалограммы, ее амплитудных и скоростных показателей у пациентов основной группы исследования выявила характерные изменения, которые, в целом, выражались в значительном повышении тонуса артерий и замедлении венозного оттока. У всех больных основной группы форма реографической волны имела патологический характер. Так, у 69 (71,87%) пациентов отмечалась сглаженность формы реографической волны, что свидетельствовало об умеренном снижении эластичности стенок сосудов, у 27 (28,12%) наблюдалась аркообразная форма волны, что характерно для выраженного снижения эластичности сосудистой стенки.

Наблюдалось достоверное уменьшение времени распространения реоэнцефалографической волны, по сравнению с возрастной нормой, что свидетельствовало о повышении тонуса артерий исследуемого сосудистого бассейна. Так, в основной группе исследования в среднем продолжительность Q-α составила (0,175 ± 0,007с.), что на 7,41% ниже минимальной возрастной нормы. Продолжительность восходящей части волны, отражающая период полного раскрытия сосудов и дающая информацию о состоянии сосудистой стенки, в исследуемой группе составила (0,22 ± 0,016 с), в то время, когда возрастная норма исследуемой группы не более 0,19 с. Значительное увеличение времени восходящей части волны у исследуемых пациентов, по-видимому, обусловлено снижением эластичности стенки сосудов, повышением их жесткости, что сопровождается ростом периферического сосудистого сопротивления. Данные нарушения структуры и тонуса сосудистого русла подтверждались и изменением расположения дикротического зубца, который у всех пациентов исследуемой группы был смещен к вершине.

Реографический индекс реограммы, который позволяет оценивать объемное пульсовое кровенаполнение исследуемого участка, в отведениях FM составил (0,06 ± 0,019 Ом), в отведениях OM – (0,047 ± 0,014 OM), что ниже минимальной нормы на 40% и 32,86%, соответственно. Выраженное снижение РИ свидетельствовало о значительном уменьшении кровенаполнения исследуемого сосудистого русла.

У 83 (86,45%) пациентов наблюдалось увеличение межполушарной асимметрии свыше 10%. Коэффициент асимметрии у больных основной группы составлял от 14 до 25%, что характерно для умеренной асимметрии наполнения. Межамплитудный коэффициент, характеризующий состояние венозного оттока, наблюдался в диапазоне от 0,80 до 0,87 у.е., что свидетельствовало о затруднении венозного оттока.

Таким образом, характер изменений реоэнцефалограмм у больных основной группы свидетельствовал о снижении эластичности сосудистой стенки и уменьшении кровенаполнения сосудов головного мозга, с развитием гипоперфузии как по магистральному, так и по периферическому типам, в сочетании с выраженным повышением тонуса мозговых артерий и замедлением венозного оттока.

Выводы

Проведенное исследование показало, что на фоне абдоминального ожирения микроциркуляторные нарушения значительно усугубляются, характеризуются выраженным повышением периферического сопротивления и обеднением кровоснабжения тканей пародонта. Вероятно, этим нарушениям способствуют ряд патогенетических механизмов, обусловленных формирующейся инсулинорезистентностью тканей. Основными из них являются: наличие артериальной гипертензии; формирование дисфункции эндотелия, сопровождающейся наклонностью к вазоспазму; раннее развитие артериосклероза с морфологическим обеднением капиллярного кровотока; изменения антиагрегационных, антикоагулянтных и фибринолитических свойств эндотелия сосудов, а так же гиперсимпатикотония.

Литература

1. *Степанов Е.А., Курашвили Л.В., Микуляк Н.И. и др. Особенности циркуляции в пародонте при различных системных заболеваниях (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.2021; 2: 137-150*
2. *Наврузова У.О. Современные аспекты этиопатогенеза генерализованного пародонтита (обзор литературы). Биология и интегративная медицина. 2019;2(30):62-85*

3. Абдувакилов Ж.У. Ризаев Ж.А. Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта при метаболическом синдроме. Вестник проблем биологии и медицины. 2018;2(144):353-355

4. 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

5. Голивец Т.П., Ликризон С.В., Дубоносова Д.Г. Инсулинорезистентность как предиктор полиморбидности. Патогенетическая терапия (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины.2022; 45(1): 5-19

6. Ожирение. Клинические рекомендации 2022. Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. Доступно по: https://ragin-std.ru/wp-content/uploads/2022/08/КР28-ОЖИРЕНИЕ.pdf.

7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19(2): 104-112

8. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375(4):311-22

9. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. РМЖ.2019;10:116-122

10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Выпуск 10.2021. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/alg-book-10-final-.pdf.

11. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):101-161.

Оригинальные исследования

Изучение показателей эндогенной интоксикации у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Н.Е. Моногарова, Е.Ю. Бойко, К.Н. Бородий, Е.Д. Якубенко

The study of indicators of endogenous intoxication in patients with bronchial asthma in combination with gastroesophageal reflux disease

N.E. Monogarova, E.Yu. Boyko, K.N. Borodiy, E.D. Yakubenko

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Резюме

Изучение показателей эндогенной интоксикации у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Н.Е. Моногарова, Е.Ю. Бойко, К.Н. Бородий, Е.Д. Якубенко

Статья посвящена вопросу изучения особенностей синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) при коморбидном течении бронхиальной астмы (БА) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Целью проведенного исследования стала оценка выраженности ЭИ на основании определения у пациентов с БА и ГЭРБ различных фракций молекул средней массы (МСМ). Согласно полученным данным, средние значения МСМ-238 и в 1-й (БА+ГЭРБ), и во 2-й (БА) группах больных были достоверно выше, чем в группе контроля, при этом у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ данный показатель оказался достоверно выше, чем у больных БА без сопутствующей ГЭРБ. Средний показатель МСМ-254 в 1-й группе также был достоверно выше, чем во 2-й группе и в группе контроля, в то же время во 2-й группе по этому показателю статистически значимых различий по сравнению с группой контроля выявлено не было. Среднее значение МСМ-260 во всех группах оказалось в пределах референсных значений, однако у больных с коморбидностью БА и ГЭРБ этот показатель все же был достоверно выше, чем у пациентов с БА без сопутствующей ГЭРБ и статистически значимо отличался от данных в группе контроля. Кроме того, достоверные различия при

***Моногарова Надежда Егоровна** — д. мед.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: kaf_vnutr_med@mail.ru*

***Бойко Елена Юрьевна** — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: kaf_vnutr_med@mail.ru*

***Бородий Ксения Николаевна** — к. мед. н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: ksunka0101@yandex.ru*

***Якубенко Елена Дмитриевна** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, начальник отдела медицинской химии Центральной научно-исследовательской лаборатории Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: edya2602@gmail.com*

оценке уровня МСМ-260 были выявлены между 2-й группой и группой контроля. При изучении показателя МСМ-280 (анаболический пул МСМ) статистически значимые различия были выявлены при сравнении средних данных в 1-й и 2-й группах, а также при сравнении их с группой контроля. Таким образом, у пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ по сравнению с обследованными больными БА, не имеющими указанного сопутствующего заболевания, было отмечено достоверное повышение фракций МСМ, характеризующих как катаболическое, так и анаболическое происхождение ЭИ.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Abstract

The study of indicators of endogenous intoxication in patients with bronchial asthma in combination with gastroesophageal reflux disease

N.E. Monogarova, E.Yu. Boyko, K.N. Borodiy, E.D. Yakubenko

State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National Medical University M. Gorky», Donetsk

The article is devoted to the study of the features of the syndrome of endogenous intoxication (EI) in the comorbid course of bronchial asthma (BA) and gastroesophageal reflux disease (GERD). The aim of the study was to assess the severity of EI based on the determination of different fractions of medium mass molecules (MMM) in patients with BA and GERD. According to the data obtained, the mean values of MMM-238 in both the 1st (BA+GERD) and 2nd (BA) groups of patients were significantly higher than in the control group, while in patients with comorbidity of BA and GERD, this indicator was significantly higher than in patients with BA without concomitant GERD. The average value of MMM-254 in the 1st group was also significantly higher than in the 2nd group and in the control group, at the same time, in the 2nd group, there were no statistically significant differences in this indicator compared to the control group. The mean value of MMM-260 in all groups was within the reference values, however, in patients with comorbidity of BA and GERD, this indicator was still significantly higher than in patients with BA without concomitant GERD and differed statistically significantly from the data in the control group. In addition, significant differences in assessing the level of MMM-260 were found between the 2nd group and the control group. When studying the MMM-280 index (anabolic pool of MMM), statistically significant differences were revealed when comparing the average data in the 1st and 2nd groups, as well as when comparing them with the control group. Thus, in patients with BA in combination with GERD, compared with the examined BA patients without the indicated concomitant disease, there was a significant increase in MMM fractions characterizing both the catabolic and anabolic origin of EI.

Key words: endogenous intoxication, medium mass molecules, bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease.

На современном этапе эндогенная интоксикация (ЭИ) рассматривается как один из наиболее важных критериев оценки тяжести самых разнообразных заболеваний [1]. Изначально синдром ЭИ изучался сугубо в ракурсе неотложных, критических состояний, при которых выраженные метаболические нарушения, приводящие к декомпенсации функции жизненно важных органов, являлись причиной наступления летального исхода. Однако со временем наметилась четкая тенденция к универсализации ЭИ: были получены данные, что этот синдром в той или иной мере сопровождает практически все патологические процессы, которые могут развиваться в человеческом организме. Доказано, что клинико-лабораторные изменения, характерные для ЭИ, обнаруживаются и при относительно благоприятно протекающих заболеваниях и, хотя, как правило, они при этом не представляют угрозы в плане развития острой полиорганной недостаточности, тем не менее, способны существенно ухудшать прогноз и качество жизни больных [2].

Особенно актуальным в настоящее время является изучение синдрома ЭИ у коморбидных пациентов ввиду того, что сочетанная патология, зачастую отличающаяся атипичностью клинических проявлений, сопряжена с определенными диагностико-прогностическими трудностями [3] и нередко сопровождается более выраженной степенью эндотоксикоза. В частности, интерес может представлять исследование показателей ЭИ у больных с сочетанным течением бронхиальной астмы (БА) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Речь идет об одном из распространенных вариантов коморбидности, которому в последние годы уделяется пристальное внимание. При этом вопросам развития синдрома ЭИ у больных БА в сочетании с ГЭРБ посвящено совсем не много работ. В 2001 г. В.П. Алферов и соавт. представили результаты исследования, подчеркнув, что у больных БА показатели ЭИ могут изменяться не только в соответствии со степенью тяжести и периодом заболевания, но и в зависимости от наличия осложнений и сопутствующих заболеваний [4]. Т.Н. Зарипова и соавт. в 2021 г. опубликовали свою работу, посвященную оценке

индексов лейкоцитарной активности при сочетанном течении БА с другими соматическими заболеваниями, в том числе и с ГЭРБ [5]. Проанализировав полученные данные, авторы пришли к выводу, что коморбидность БА и ГЭРБ способствует повышению степени тяжести ЭИ, причем особенно явно это в тех случаях, когда БА протекает в сочетании с ГЭРБ или другими патологическими процессами, в основе патогенеза которых лежит воспаление.

Следует отметить, что, в целом, для оценки тяжести синдрома ЭИ в настоящее время используется целый ряд интегральных показателей. Помимо вышеупомянутых индексов лейкоцитарной активности, в их число входят: коэффициент токсичности по альбумину, циркулирующие иммунные комплексы, маркеры активности системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита», молекулы средней массы (МСМ) и др.

МСМ представляют собой вещества с молекулярной массой от 1500 до 5000 Да. В нормальных условиях они являются естественными биогенными регуляторами, но в повышенных концентрациях обладают широким спектром патологического действия: ингибируют митохондриальное дыхание и синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты в лимфоцитах и альвеолярных макрофагах, угнетают синтез гемоглобина, способствуют снижению активности лактатдегидрогеназы и т.д. МСМ способны соединяться и блокировать рецепторы любых клеток, неадекватно влияя на их метаболизм и функции. Характерно, что по мере прогрессирования патологического процесса МСМ приобретают роль вторичных токсинов, еще больше усугубляя течение основного заболевания и оказывая негативное влияние на жизнедеятельность всех систем и органов [6].

Исследование фракций МСМ не только дает возможность судить о выраженности ЭИ, но и позволяет сделать выводы о характере преобладающих метаболических нарушений. Катаболический пул МСМ регистрируется при длине волны 238-260 нм и в основном представлен продуктами протеолиза белка, поэтому повышения содержания катаболических фракций МСМ свидетельствует о глубоких, метаболических нарушениях. Анаболическая составляющая, содержащая нетоксические аминокислоты, преимущественно исследуется при длине волны 280 нм и включает в себя продукты белковых молекул, в том числе: ароматические аминокислоты, пуриновые и пиримидиновые основания.

Так как изучение показателей различных фракций МСМ, отражающих степень ЭИ организма, может стать основой для разработки мер профилактики проявлений эндотоксикоза у коморбидных пациентов, в том числе у больных БА в сочетании с ГЭРБ, что позволит улучшить переносимость назначаемого лечения и повысить качество жизни пациентов, исследования в этой области могут иметь важное практическое значение.

Цель работы

Оценить выраженность эндогенной интоксикации у пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ, основываясь на результатах исследования различных фракций МСМ.

Материал и методы

Обследованы 58 пациентов со среднетяжелым, частично контролируемым и неконтролируемым течением БА, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения, которое является базовым отделением кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». Верификация диагноза БА, определение фенотипа БА, степени тяжести и уровня контроля осуществлялись на основании действующих клинических рекомендаций, утвержденных Российским респираторным обществом, и критериев Глобальной инициативы по астме – GINA 2021/2022. В зависимости от наличия сопутствующей ГЭРБ выборка пациентов с БА была разделена на две группы: в 1-ю вошли 28 больных с сочетанием БА и ГЭРБ, во 2-ю – 30 пациентов с БА без сопутствующей ГЭРБ. Диагноз ГЭРБ верифицировали, основываясь на клинических, эндоскопических и морфологических признаках заболевания в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ [7]. Исследование проводили с соблюдением стандартов и принципов Хельсинской Декларации (1975 г. с поправками 2013 г.), от всех его участников было получено добровольное письменное информированное согласие.

Средний возраст пациентов с БА, включенных в исследование, составил 43,5 ± 2,46 лет. В контрольную группу вошли относительно здоровые лица – 31 человек в возрасте от 19 до 57 лет (в среднем 35,7 ± 2,20 г.). Для исследования уровня МСМ, маркеров ЭИ, применяли скрининговый метод, основанный на осаждении белков из исследуемой жидкости (сыворотка крови) 10%-ным раствором трихлоруксусной кислоты с последующим центрифугированием и определением спектров поглощения света кислоторастворимой фракции сыворотки крови в диапазоне 238 нм – 280 нм. При длине волны 238 нм исследовали фракцию, содержащую аминопептиды – МСМ-238 (референсные значения: 0,56-0,76 Е/мл), при 254 нм – пептидную фракцию – МСМ-254 (референсные значения: 0,18-0,24 Е/мл), при 260 нм – нуклеотидную фракцию – МСМ-260 (референсные значения: 0,16-0,28 Е/мл), при 280 нм – фракцию, содержащую ароматические хромофоры – МСМ-280 (референсные значения: 0,18-0,30 Е/мл) [8]. Концентрацию МСМ выражали в Е/мл.

Данные, полученные при обследовании боль-

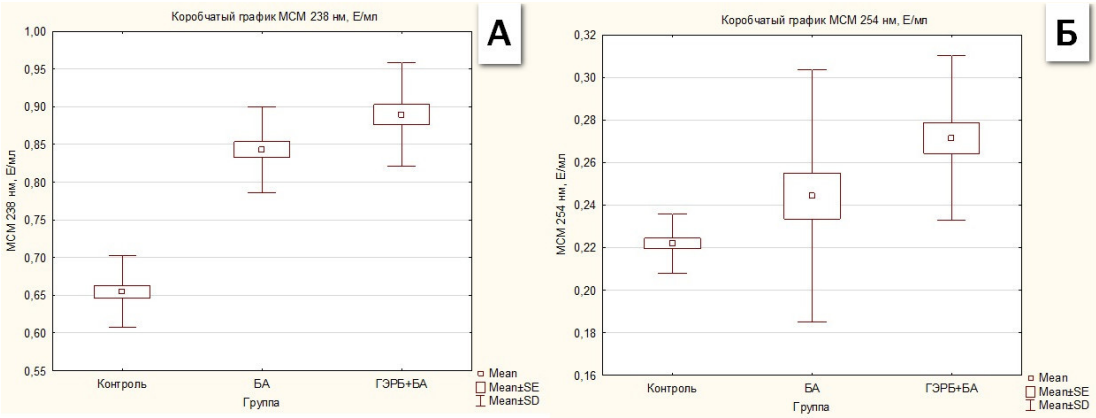

Рис 1. А – уровень МСМ-238 (Е/мл) у обследованных по группам; Б – уровень МСМ-254 (Е/мл) у обследованных по группам

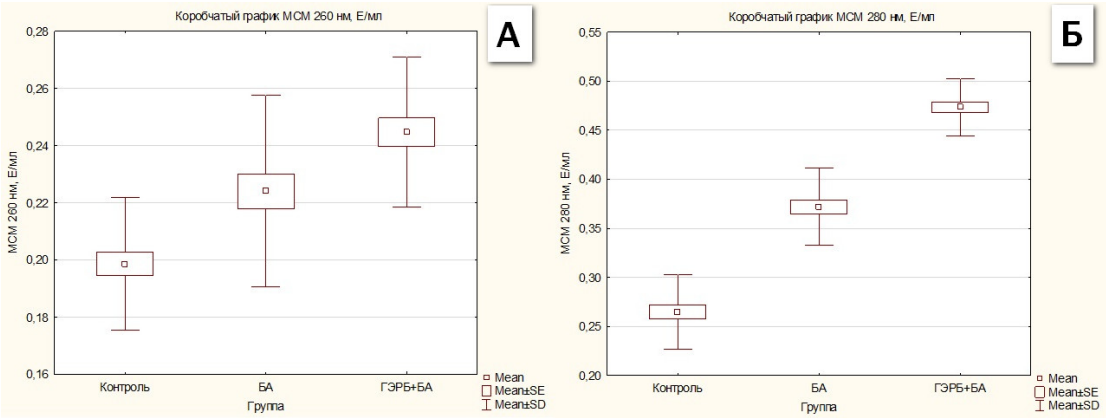

Рис. 2. А – уровень МСМ-260 (Е/мл) у обследованных по группам; Б – уровень МСМ-280 (Е/мл) у обследованных по группам.

ных из 1-й и 2-й групп, сравнивали между собой, а также с результатами контрольной группы. Статистическую обработку достоверности полученных данных проводили, используя параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Разницу считали достоверной при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Исследование спектра катаболической фракции МСМ показало следующие результаты. Минимальное значение МСМ-238 в плазме крови у пациентов 1-й группы составило 0,76 Е/мл, максимальное – 1,11 Е/мл, среднее – 0,89 ± 0,013 Е/мл; во 2-й группе: 0,75 Е/мл, 1,01 Е/мл и 0,84 ± 0,010 Е/мл и в группе контроля: 0,60 Е/мл, 0,76 Е/мл, 0,65 ± 0,008 Е/мл, соответственно **(рис. 1А**). Средние значения МСМ-238 и в 1-й, и во 2-й группах больных были достоверно (p (0,001) выше, чем в группе контроля, при этом у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ данный показатель также оказался достоверно (p=0,002) выше, чем у больных БА без сопутствующей ГЭРБ. По второму показателю катаболической фракции МСМ наблюдалась несколько иная картина. Минимальный уровень МСМ-254 в 1-й группе составил 0,22 Е/мл, максимальный – 0,43 Е/мл, средний – 0,27 ± 0,007 Е/мл; во 2-й: 0,19 Е/мл, 0,42 Е/мл, 0,24 ± 0,011 Е/мл и в группе контроля: 0,19 Е/мл, 0,25 Е/мл, 0,22 ± 0,002 Е/мл, соответственно. В 1-й группе средний показатель МСМ-254 был достоверно (p (0,001) выше, чем во 2-й группе и в группе контроля. В свою очередь во 2-й группе по этому показателю статистически значимых различий по сравнению с группой контроля выявлено не было (p=0,118) (рис. 1Б).

Минимальное значение показателя МСМ-260, также относящегося к катаболическому пулу МСМ, в 1-й группе составило 0,21 Е/мл, максимальное – 0,31 Е/мл, среднее – 0,24 ± 0,005 Е/мл; во 2-й: 0,17 Е/мл, 0,31 Е/мл и 0,22 ± 0,006 Е/мл; в группе контроля: 0,15 Е/мл, 0,24 Е/мл и 0,20 ± 0,004 Е/мл, соответственно **(рис. 2А**). Таким образом, среднее значение МСМ-260 во всех группах оказалось в пределах референсных значений, но при этом у больных с коморбидностью БА и ГЭРБ этот показатель был достоверно выше, чем у пациентов с БА без сопутствующей ГЭРБ (p=0,009) и статистически значимо отличался от данных в группе контроля (p (0,001). Также достоверные различия (p=0,003) были выявлены между 2-й группой и группой контроля. В целом, полученные данные позволяют говорить о том, что у пациентов с сочетанным течением БА и ГЭРБ катаболические процессы более выражены,

чем у больных БА без сопутствующей ГЭРБ.

При изучении показателя МСМ-280 (анаболический пул МСМ) статистически значимые различия (p (0,001) были выявлены при сравнении средних данных в 1-й и 2-й группах, а также при сравнении их с группой контроля. Минимальное значение МСМ-280 в 1-й группе составило 0,41 Е/мл, максимальное – 0,51 Е/мл, среднее – 0,47 ± 0,006 Е/мл; во 2-й – 0,24 Е/мл, 0,31 Е/мл и 0,37 ± 0,007 Е/мл; в группе контроля – 0,17 Е/мл, 0,33 Е/мл и 0,26 ± 0,007 Е/мл, соответственно **(рис. 2Б)**. Подобное увеличение МСМ-280, фракции, содержащей ароматические хромофоры, может быть сопряжено с накоплением в плазме крови тирозин- и триптофансодержащих пептидов, происходящим, вероятно, вследствие потери белками ароматических аминокислот в процессе их окислительной модификации, которая считается наиболее ранним и стабильным признаком поражения тканей при воздействии активных форм кислорода, инициирующих процесс перекисного окисления липидов. Учитывая статистически значимые отличия между группами сравнения можно сделать вывод о том, что данный процесс также более выражен у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ, чем у больных БА без сопутствующей ГЭРБ.

Дополнительно была произведена оценка коэффициента распределения МСМ-280/254. Указанный коэффициент представляет собой отношение экстинкций при длинах волн 280 нм и 254 нм [1]. Минимальное значение коэффициента МСМ-280/254 в 1-й группе составило 1,17; максимальное – 2,271; среднее – 1,769 ± 0,205; во 2-й группе: 0,91; 2,019 и 1,573 ± 0,278; в группе контроля: 0,788; 1,529 и 1,195 ± 0,187, соответственно. При сравнении полученных данных было отмечено статистически значимое (p (0,001) увеличение коэффициента распределения МСМ-280/254 и в 1-й, и во 2-й группе больных по сравнению с группой контроля, при этом у пациентов с коморбидностью БА и ГЭРБ этот показатель оказался достоверно (p=0,005) выше, чем у пациентов с изолированным течением БА, что следует расценивать как свидетельство усугубления ЭИ организма при наличии у больных БА сопутствующей ГЭРБ.

Выводы

1. У пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ отмечено достоверное повышение фракций МСМ, характеризующих катаболическое происхождение ЭИ, по сравнению с обследованными больными БА, не имеющими указанного сопутствующего заболевания. Прежде всего, речь идет о констатации уровня показателей МСМ-238 и МСМ-254 выше референсных значений и их статистически значимом увеличении в 1-й группе по сравнению со 2-й, что служит подтверждением активации процесса перекисного окисления липидов и иммуногенеза на фоне имеющейся коморбидной патологии – БА и ГЭРБ.

2. Достоверное увеличение показателя МСМ-280 в 1-й и 2-й группах по сравнению с группой контроля указывает на присутствие в генезе ЭИ у обследованных пациентов с БА продуктов протеолитических реакций, в том числе соединений пептидной природы, которые содержат ароматические аминокислоты. При этом у пациентов с БА в сочетании с ГЭРБ значение данного показателя достоверно выше, чем у больных БА без сопутствующей ГЭРБ, что, опять же, подтверждает влияние изучаемой коморбидности на степень выраженности ЭИ.

Литература

1. *Синдром эндогенной интоксикации. Расулов Р.П., Дворниченко В.В., Мозгунов Д.В. и др. // Иркутск: ИГМАПО, 2020. – 56 с.*
2. *Уракова Т.Ю., Лысенкова Н.С. Эндогенная интоксикация и адаптационные возможности у пациентов с ожирением // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – № 5. – С. 39-45.*
3. *Прокофьева Т.В., Башкина О.А., Полунина О.С. и др. Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с одно- и многососудистым поражением коронарных артерий // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – №15 (2) – С. 49-59. Doi: 10.20969/VSKM.2022.15(2).49-59.*
4. *Алферов В.П., Малахова М.Я., Чугунова О.В. и др. Эндогенная интоксикация у детей больных бронхиальной астмой // Вестник новых медицинских технологий. – 2001. – Т. 8, №1. – С. 53-56.*
5. *Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Тицкая Е.В. Лейкоцитарные индексы у больных бронхиальной астмой: информативная значимость использования // Терапевтический архив. – 2021. – №93 (3). – С. 273-278. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200653.*
6. *Никольская В.А., Данильченко Ю.Д., Меметова З.Н. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2013. – Т.26 (65), №1. – С. 139-145.*
7. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 30 (4). – С. 70-97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97 //*
8. *Ковалевский А.Н., Нифантьев О.Е. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы // Лабораторное дело. – 1989. – №10. – С.35-39.*

Оригинальные исследования

Фармакологические возможности и клинические результаты использования системного изотретиноина в лечении пациентов с угревой болезнью

Д.В. Прохоров, М.Р. Абдулкаирова, А.А. Путилова, Н.Л. Иванцова, М.Б. Испирьян

Pharmacological possibilities and clinical results of the use of systemic isotretinoin in the treatment of patients with acne

D.V. Prokhorov, M.R. Abdulkairova, A.A. Putilova, N.L. Ivantsova, M.B. Ispiryan

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

Ключевые слова: акне, системные ретиноиды, изотретиноин, Акнекутан®

Резюме

Фармакологические возможности и клинические результаты использования системного изотретиноина в лечении пациентов с угревой болезнью

Д.В. Прохоров, М.Р. Абдулкаирова, А.А. Путилова, Н.Л. Иванцова, М.Б. Испирьян

Акне – это хроническое рецидивирующее заболевание волосяных фолликулов и сальных желез. Оно носит полиэтиологический характер и может приводить к значимым косметическим дефектам, локализующимся зачастую на открытых участках кожи: формированию рубцов и нарушению пигментации. Немаловажно и то, что длительное течение болезни отрицательно влияет на психоэмоциональное состояние пациента. В настоящее время достигнуты успехи в изучение патогенеза угревой болезни, что помогает современным врачам в назначении более эффективной терапии лечения. В данной статье, с учётом вышеперечисленных аспектов, представлены наиболее современные и эффективные методики лечения акне. Цель настоящего исследования — определить эффективность назначения изотретиноина (Акнекутан), среднетяжелых и тяжелых формах угревой болезни и оценить безопасность и переносимость синтетического ретиноида. Под нашим наблюдением находилось 47 пациентов (мужчин – 25, женщин – 22) с диагнозом угревая болезнь средней и тяжелой степени. Препарат назначали в суточной дозе 0,3-0,6 мг/кг. Все пациенты набирали курсовую дозу 120-130 мг/кг. Продолжительность лечения составила 6-8 мес. После проведенного курса лечения у 90% пациентов – отмечалось значительное клиническое улучшение, а у 10% клиническое улучшение течения заболевания, но в меньшей степени.

Прохоров Дмитрий Валерьевич *– д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: dvpro2022@mail.ru*

Кузнецова Марина Юрьевна *– к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и Косметологии Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: kafedradvkkrim@mail.ru*

Испирьян Михаил Борисович *– к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского, e-mail: kafedradvkkrim@mail.ru*

М.Р.Абдулкаирова,– студентка Института *«Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им.В.И. Вернадского», e-mail: kafedradvkkrim@mail.ru*

А.А.Путилова – студентка *Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: kafedradvkkrim@mail.ru*

Описанные нами выше результаты исследования демонстрируют высокую эффективность изотретиноина в терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне. Видимые положительные результаты лечения заметны уже к концу 2-3 месяцев, что повышает комплаентность терапии и способствует улучшению психоэмоционального состояния пациента.

Abstract

Pharmacological possibilities and clinical results of the use of systemic isotretinoin in the treatment of patients with acne

D.V. Prokhorov, M.R. Abdulkairova, A.A. Putilova, N.L. Ivantsova, M.B. Ispiryan

Acne is a chronic and relapsing disease of the hair follicles and sebaceous glands. It is polyetiological in nature and can lead to significant cosmetic defects, often localized in open areas of the skin: scarring and pigmentation disorders. It is also important that the long course of the disease negatively affects the psycho-emotional state of the patient. Currently, progress has been made in the study of the pathogenesis of acne, which helps modern doctors in prescribing more effective treatment therapy. In this article, taking into account the above aspects, the most modern and effective acne treatment methods are presented.

The purpose of this study is to determine the effectiveness of prescribing isotretinoin (Acnecutane) in moderate to severe forms of acne and to evaluate the safety and tolerability of a synthetic retinoid. Under our supervision there were 47 patients (men – 25, women – 22) with a diagnosis of moderate to severe acne. The drug was administered at a daily dose of 0.3-0.6 mg/kg. All patients received a course dose of 120-130 mg/kg. The duration of treatment was 6-8 months. After the course of treatment, 90% of patients showed a significant clinical improvement, and 10% had a clinical improvement in the course of the disease, but to a lesser extent.The results of the study described above demonstrate the high effectiveness of isotretinoin in the treatment of moderate and severe forms of acne. We also want to draw your attention to the fact that visible positive changes are already noticeable by the end of 2-3 months, which increases compliance with therapy and improves the patient's psycho-emotional state.

Key words: acne, systemic retinoids, isotretinoin, Aknekutan®

Акне по праву можно назвать болезнью «цивилизации», ведь первые упоминания о данной болезни датируются 6-м веком нашей эры. В настоящее время заболевание стало одним из самых распространенных в мире, поэтому основной задачей для врачей, является повышение эффективности лечения акне и минимизация последствий заболевания. Акне́ — это длительное воспалительное заболевание кожи, которое образуется вследствие обструкции волосяных фолликулов мертвыми клетками кожи, а также кожным салом. Отличительными признаками угревой болезни является образование комедонов, папул, пустул, повышение жирности кожи, образование рубцов [4].

Этиопатогенез

В настоящий момент нет единой теории развития акне. Считается, что заболевание является мультифакторным. Основными группами факторов, которое способны спровоцировать появление угревой сыпи считаются: фолликулярный гиперкератоз, увеличение количества P. acnes, изменение продукции кожного сала и воспаление [1]. Однако точная последовательность этих процессов остается невыясненной. До недавнего времени считалось, что главным триггером в развитии угревой болезни является генетически обусловленная гиперандрогения, проявляющаяся в повышении главным образом тестостерона и 5α–дигидротестостерона, а также снижение толерантности рецепторов в клетках сальных желез [2]. Под влиянием андрогенов повышается гиперсекреция кожного сала. В увеличенном объеме секрета происходит изменение его качественных характеристик, а именно уменьшение содержания α-линоленовой кислоты, которая повышает дифференцировку кератиноцитов в протоках себо-фолликулярного аппарата, а также приводит к повышению экспрессии фермента трансглутаминазы [5]. Данные процессы лежат в основе нарушения пролиферации и десквамации эпителия в протоках, формированию явления фолликулярного гиперкератоза, с последующей обструкцией устья волосяных фолликулов. В результате создаются все условия для размножения и последующей колонизации P. Acnes. Данные бактерии являются условно-патогенными микроорганизмами, предпочитающие анаэробные условия существования [1]. P.Acnes обладают уникальным набором генов, которые кодируют ферменты триацилглицеролли-пазу и лизофосфолипазу, способные расщеплять липиды кожного сала [6]. Данные микроорганизмы способны активировать врожденный иммунитет за счет экспрессии на своей поверхности лиганды Toll-подобных рецепторов (TLR). P.acnes выделяют мощные хемоаттрактанты, способные стимулировать миграцию лимфоцитов, а также вызывают местную повышенную секрецию противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1α, ИЛ-1β и ИЛ-8; ФНО-α [1]. Впоследствии описанные процессы приводят к формированию воспаления. Однако, современные исследования показывают, что воспаление может

быть и первопричиной развития акне. В ходе экспериментов in vitro, было выявлено, что процессы гиперкератоза в устьях волосяных фолликулов могут вызываться и в результате добавления в культуру ИЛ-1, одновременно с этим клетки сальных желез продуцируют чрезмерное количество ИЛ-6 и ФНО-α при добавлении в исследуемую культуру дигидротестостерона [10].

Актуальность проблемы

В настоящее время акне является одним из самых распространенных заболеваний в современной дерматологии. По статистике, угревой болезнью, в основном, страдают люди в возрасте от 12-25 лет, однако часто высыпания сохраняются у более зрелых людей, а также в 41% случаев могут возникнуть впервые уже после окончания полового созревания. Нет сомнений в том, что необходимо повышать эффективность лечения угревой болезни, так как данное заболевание имеет положительную тенденцию к распространению среди населения [4]. Также важно учитывать тот факт, что данная патология способна повлиять и на качество жизни человека, принося как материальный, так и моральный ущерб.

Психоэмоциональные расстройства при акне

Акне входит в группу особых заболеваний кожи, которые также носят название – психосоматические дерматозы. Именно наличие косметического дефекта определяет появление психоэмоциональных нарушений у пациентов. Помимо того локализация патологического процесса на лице или других видимых участках кожи может вызвать некую стигматизацию, приводя к социальной дезадаптации больных [11].

Исследования, выявили корреляционную связь между тяжестью течения данного недуга и тяжестью психоэмоциональных нарушений, выражающихся в снижении самооценки и уверенности в себе, отягощении взаимоотношений с окружающими людьми, появлении чувств смущения, волнения и вспыльчивости [2].

Таким образом, пациенты, столкнувшиеся с данным заболеванием, живут в состоянии непрекращающегося психического напряжения, отрицательно влияющего на все аспекты их жизни. Иногда наличие акне может являться причиной более тяжелых душевных болезней и даже самоубийства.

Современные принципы лечения акне

В зависимости от клинической формы заболевания, степени развития патологии, продолжительности течения болезни, реакции организма на определенные лекарственные препараты, а также наличия сопутствующих заболеваний, специалист может выбрать тактику лечения, которая также будет учитывать возраст, пол, психоэмоциональный статус пациента [2]. Основными препаратами для лечения угревой болезни, имеющими доказательную базу и показавшие свою эффективность в борьбе с акне, являются ретиноиды и антибиотики.

Для лечения акне средне-тяжелых и тяжелых форм используют системные антибиотики. Препаратами первого выбора являются антибиотики тетрациклинового ряда и макролиды [2].

В настоящее время, согласно клиническому руководству по лечению акне, разработанному Европейской академией дерматологии и венерологии, ведущее место в лечении угревой болезни занимают – ретиноиды, которые по своей структуре, являются аналогами витамина А [3]. Системные ретиноиды назначают при тяжелых формах заболевания, а также в случае резистентности к другим методам лечения. По мнению многих специалистов, препараты данной группы являются наиболее эффективным способом борьбы с угревой болезнью. Основными показаниями к их применению являются узловато-кистозные формы, обширные области поражения, склонность к рецидивам, неэффективность антибиотикотерапии, склонность к образованию гипертрофических рубцов на месте разрешившихся элементов акне.

Ретиноиды

Ретиноидами называют такие соединения, которые являются производными витамина А или же его структурными синтетическими аналогами, отличающимися по химической структуре от данного витамина, однако обладающими сходными механизмом действия и биологическим эффектом [1].

Данные вещества выступают в этом случае в роли лигандов, а рецепторами являются находящиеся в ядре факторы транскрипции. Ретиноиды связываются с одноименными рецепторами, и образовавшийся в результате их слияния комплекс направляется к промотору, соединяется с ним и происходит активация определенного гена [1]. Благодаря этому осуществляется синтез соединений, которые обеспечивают фармакодинамику препарата, контролируя процессы пролиферации, дифференцировки и межклеточной коммуникации.

Изотретиноин при лечении акне. Механизм действия.

Изотретиноин является составляющим группы препаратов, называемых ретиноидами.

Первый препарат был синтезирован в 1955 году, после чего европейские специалисты в 1976 впервые стали использовать его в борьбе с псориазом [7]. После многочисленных клинических испытаний, в 1982 году изотретиноин был одобрен Комитетом по пищевым продуктам и медикаментам США в качестве средства борьбы с тяжёлой нодулярно-ки-

стозной формой акне. Появление этого препарата стало революционным событием в современной дерматологии, так как на сегодняшний день это единственное средство, способное одновременно воздействовать на 4 основных этиологических фактора развития акне. Изотретиноин восстанавливает терминальную дифференцировку кератиноцитов и себоцитов, что в свою очередь, приводит к снижению выработки кожного сала. Препарат также способен оказывать противовоспалительное действие за счет ингибирования медиаторов воспаления [2]. Нормализация работы сальных желез приводит к восстановлению нормальной микрофлоры кожи и, соответственно, к уменьшению патогенного действия P. Acnes. Препарат помогает достичь быстрых результатов, так как уже после недели приема отмечается уменьшение объема сальных желез, а, следовательно, и снижение секреции кожного сала. Максимальный эффект после начала терапии можно зафиксировать уже через 8-16 недель [2].

В процессе использования изотретиноина отмечаются следующие побочные эффекты: хейлит, ретиноевый дерматит, сухость слизистых, миалгии, носовые кровотечения, возможные расстройства пищеварения, кожный зуд. Помимо этого, в 11,65% случаев наблюдаются изменения в анализах крови. Учитывая этот факт, терапия ретиноидами должна сопровождаться контролем уровня печеночных ферментов, а именно холестерина, триглицеридов, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, ЛПНП, ЛПВП. Особую опасность изотретиноин составляет для беременных, так как доказано его тератогенное действие. В результате исследований было выявлено, что данный препарат способен нарушать формирование нервной трубки и сердечно-сосудистой системы плода [8, 9]. После первого курса приема системного изотериноина большинство пациентов уходят в длительную ремиссию, однако в некоторых случаях у пациента может возникнуть рецидив, после которого, может потребоваться повторный курс.

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано 3 препарата на основе изотретиноина, которые пользуются большим спросом на отечественном фармацевтическом рынке, а также показывают великолепные результаты в лечении акне и акнеформных дерматозов [2].

В фармакокинетике изотретиноина стоит выделить то, что прием препарата вместе с пищей существенно повышает его биодоступность. После всасывания в пищеварительном тракте соединение связывается с альбумином и другими белками плазмы, как результат метаболизма появляются 4-оксоизотретиноин, третиноин и 4-оксо-ретиноин, а выводится препарат почками, а также с желчью.

В 2001 г. появилась Бельгийская инновационная технология для производства изотретиноина – Lidose, которая используется при выпуске препаратов под названием «Акнекутан» [8]. Плюсами данной формы выпуска является повышение биодоступности изотретиноина на 20%, снижение количества принимаемого внутрь лекарственного вещества, сокращение дозировки препарата, а также существенное снижение зависимости от приема пищи [12]. Смысл технологии Lidose заключается в том, что к производному жирорастворимого витамина А – плохо усваивающемуся в желудочно-кишечном тракте, добавляют липофильные вещества Гелюцир и Спан, таким образом повышая всасывание препарата.

Исследование препарата «Акнекутан»

Цель настоящего исследования — определить эффективность назначения изотретиноина (Акнекутан) при среднетяжелых и тяжелых формах угревой болезни и оценить безопасность и переносимость синтетического ретиноида.

Нами была проведена клиническая оценка эффективности препарата Акнекутан (системный изотретиноин, изготовленный фарм. компанией Ядран).

Под нашим наблюдением находилось 47 пациентов, из них мужчин – 25, женщин – 22, в возрасте от 18 до 42 лет. Все пациенты подписали информированное согласие. У всех пациентов был установлен диагноз угревая болезнь средней и тяжелой степени.

Пациентки женского пола был сдан тест на беременность, который оказался отрицательным. До начала лечения и каждые 3 месяца в ходе терапии, все пациенты сдавали биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ). Препарат назначали в суточной дозе 0,3-0,6 мг/кг. Все пациенты набирали курсовую дозу 120-130 мг/кг. Продолжительность лечения составила 6-8 мес. Помимо Акнекутана, все пациенты пользовались средствами наружного ухода за кожей. Все пациенты перенесли лечение удовлетворительно. Значительных побочных эффектов не отмечалось. Большинство отмечали выраженную сухость кожи лица, сухость красной каймы губ, у некоторых сухость слизистых глаз и слизистой носа. После проведенного курса лечения у 90% пациентов отмечалось значительное клиническое улучшение, а у 10% – клиническое улучшение течения заболевания, но в меньшей степени. Таким образом, использование препарата Акнекутан в комплексном лечении угревой болезни является эффективным и безопасным.

Выводы

Акне — это длительное воспалительное заболевание кожи, которое образуется вследствие обструкции волосяных фолликулов мертвыми клетками кожи, а также кожным салом. В настоящий момент нет единой теории развития акне, однако известно 4 главных фактора, которые способны привести к развитию заболевания. В основном, угревая сыпь локализуется на видимых участках

тела, что может привести к психологическим проблемам, в том числе к синдрому дисморфофобии. В данной статье, с учётом вышеперечисленных аспектов, представлены наиболее современные и эффективные методики лечения акне. Описанные нами выше результаты исследования демонстрируют высокую эффективность изотретиноина в терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне. Видимые положительные изменения заметны уже к концу 2-3 месяцев, что повышает комплаентность терапии и способствует улучшению психоэмоционального состояния пациента.

Литература

1. *Баткаев Э.А., Молодова Ю.С. Акнекутан в терапии акне: новая схема низких доз. Клиническая дерматологияи венерология. 2014; 12(2): 84 90.*
2. *Санакоева Э.Г., Масюкова С.А., Ильина И.В., Введенская Э.В., Плиева Д.В., Алиева П.М., Мамашева Г.Д. Современная терапия акне и акнеформных дерматозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – Т. 16. – №6. – С. 37-42. doi:*
3. *Nast A., Dreno B., Bettoli V., Degitz K., Erdmann R., Finlay A. Y. et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for The Treatment of Acne // JEADV. 2012. Vol. 26 (Suppl. 1). P. 1-29*
4. *Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С. Акне — болезнь цивилизации. Проблемы репродукции. 2020;26(1):6-12. https://doi.org/10.17116/repro2020260116*
5. *Монахов С.А., Богадельникова А.Е. Инновационное решение в наружной терапии акне. Клиническая дерматология и венерология. 2013;11(2):36 40.*
6. *Клинические ремомендации "Акне вульгарные" Доступно по: https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/*
7. *Масюкова С.А., Мордовцева В.В., Кахишвили Н.Н., Санакоева Э.Г., Круглова Л.С., Соколова Ю.П. Лечение акне низкими дозами изотретиноина. Клиническая дерматология и венерология. 2013;11(6): 7 12.*
8. *Самцов А.В. Изотретиноин — 40 лет в дерматологии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96. – №2. – С. 58-63. doi: 10.25208/vdv1135*
9. *Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Клиническая эффективность и профиль безопасности системного изотретиноина в терапии акне. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19 (5): 730 736.*
10. *Жукова О.В., Круглова Л.С. Акне: современные тенденции ведения пациентов. Клиническая дерматология и венерология. 2016; 15(5): 36 43.*
11. *Круглова Л.С., Самушия М.А., Талыбова А.М. Психические расстройства, социальная дезадаптация и качество жизни пациентов с акне и симптомами постакне. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (12): 4 10.*
12. *Корнева Л.В. Молочков В.А. Опыт применения изотретиноина в лечении акне Клиническая дерматология и венерология. 2015; 1: 58-62. doi: 10.17116/klinderma2015158-62*

Оригинальные исследования

Оценка сравнительной динамики ренальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией на фоне стандартной терапии первого шага

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

Evaluation of the comparative dynamics of renal dysfunction in patients with arterial hypertension against the background of standard first-step therapy

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

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАО.У.В.О. «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, скорость клубочковой фильтрации, сердечно-сосудистые события.

Резюме

Оценка сравнительной динамики ренальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией на фоне стандартной терапии первого шага

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

Скорость клубочковой фильтрации является прогностическим фактором раннего поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией. Влияние комбинированной антигипертензивной

Турна Эльвиа Юсуфовна, *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 «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

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, 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 «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

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

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 «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

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

терапии на динамику скорости клубочковой фильтрации важно учитывать для правильного выбора терапии у категории пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий.

Целью нашего исследования было изучение влияния различных комбинаций антигипертензивной терапии на динамику ритма артериального давления в течение суток, динамику СКФ, а также отсроченные сердечно-сосудистые события на фоне двух вариантов стандартной антигипертензивной терапии. В исследование было включено 75 пациентов с АГ 1 и 2 степени, им назначались комбинация телмисартан 40-80 мг в сочетании с амлодипином или гидрохлортиазидом. Оценивались параметры артериального давления в течение суток, СКФ до и после 2 недель терапии, отсроченное влияние на сердечно-сосулистые события через год.

Выводы: стандартные комбинации антигипертензивных препаратов сопоставимо снижают артериальное давление, достижение целевого артериального давления наблюдалось в двух группах исследования. Терапия телмисартаном и амлодипином способствовала статистически достоверному повышению скорости клубочковой фильтрации. На фоне терапии телмисартаном и амлодипином наблюдалось статистически достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых событий через год после начала терапии, наибольшее снижение риска отмечалось в отношении ишемических событий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, скорость клубочковой фильтрации, сердечно-сосудистые события.

Abstract

Evaluation of the comparative dynamics of renal dysfunction in patients with arterial hypertension against the background of standard first-step therapy

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

Evaluation of the comparative dynamics of renal dysfunction in patients with arterial hypertension against the background of standard first-step therapy

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

Glomerular filtration rate is a prognostic factor of early kidney damage in patients with arterial hypertension. The effect of combined antihypertensive therapy on the dynamics of glomerular filtration rate is important to take into account for the correct choice of therapy in patients with a high risk of cardiovascular events.

The aim of our study was to study the effect of various combinations of antihypertensive therapy on the dynamics of blood pressure rhythm during the day, the dynamics of glomerular filtration rate, as well as delayed cardiovascular events against the background of two variants of standard antihypertensive therapy. The study included 75 patients with grade 1 and 2 hypertension, they were prescribed a combination of telmisartan 40-80 mg in combination with amlodipine or hydrochlorothiazide. The parameters of blood pressure during the day, glomerular filtration rate before and after 2 weeks of therapy, delayed effect on cardiovascular events after a year were evaluated.

Conclusions: standard combinations of antihypertensive drugs comparably reduce blood pressure, achievement of target blood pressure was observed in two study groups. Telmisartan and amlodipine therapy contributed to a statistically significant increase in glomerular filtration rate. Against the background of therapy with telmisartan and amlodipine, a statistically significant decrease in the frequency of cardiovascular events was observed one year after the start of therapy, the greatest reduction in risk was noted for ischemic events.

Keywords: arterial hypertension, treatment, glomerular filtration rate, cardiovascular events.

Большинство факторов риска развития хронической болезни почек (ХБП) одновременно являются и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Это, прежде всего артериальная гипертензия (АГ), а также сахарный диабет, дислипидемия, ожирение и курение [1, 2]. Распространенность и заболеваемость сердечно-сосудистых поражений в популяции пациентов с ХБП достоверно выше, что во многом определяет прогноз этих больных [3, 4]. Во всех современных национальных и международных клинических рекомендациях по сердечно-сосудистым заболеваниям, хроническая болезнь почек однозначно звучит как один из существенных факторов кардиоваскулярного риска [1, 4, 5-8].

Всем пациентам с АГ с целью диагностики нарушения функции почек и оценки уровня сердечно-сосудистого риска рекомендуется, в качестве обязательного, исследование уровня креатинина сыворотки крови и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) [5,6].

Достижение эффективного контроля артериального давления у пациентов с ХБП обладает доказанными преимуществами в снижении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [4,9].

Стандартная терапия первого шага с использованием блокатора РААС и диуретика или блокатора кальциевых каналов рекомендуется пациентам с АГ и ХБП с учетом наилучшего влияния на частоту достижения целевого АД и снижения кардиоваскулярного риска. Эта же терапия рекомендована и для профилактики развития ассоциированной с АГ ренальной дисфункции [5, 6, 10].

Цель исследовани

Изучение влияния комбинаций антигипертензивной терапии с использованием блокатора РААС и блокатора кальциевых каналов или блокатора РААС и диуретика на динамику ритма артериального давления в течение суток, динамику СКФ, а также отсроченные сердечно-сосудистые события.

Материал и методы

В исследование включено 75 больных с АГ 1 и 2 степени, которые были рандомизированы на две группы: в группе А – 37 пациентов (средний возраст – 60,76 ± 1,32 лет, мужчин – 21, женщин – 16), в группе В – 38 пациентов (средний возраст – 60,76 ± 1,39 лет, мужчин – 22, женщин – 16), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении 7-й городской больницы города Симферополя.

Критериями исключения были: скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.

В основной группе было 37 пациентов с эссенциальной АГ (49,3%), 38 пациентов с симптоматической АГ (50,7%). Среди сопутствующей патологии у 2 пациентов основной группы отмечался СД 2 типа (2,7%), ХОЗЛ 1-2 стадии в фазе ремиссии – 3 пациента (4%). У 42 (56%) пациентов основной группы установлена АГ 1-й степени, 33 пациента (44%) были с АГ 2-й степени, в группе сравнения пациенты с АГ 1-й степени – 19 человек (55,9%), пациенты с АГ 2-й степени – 15 человек (44,1%).

СН II ФК в основной группе установлена у 60 пациентов (80%), у 15 пациентов – СН III ФК (20%).

Давность АГ у пациентов основной группы составила (10,9 ± 0,4) лет, в группе сравнения – (9,8 ± 0,5) лет (p>0,05).

Пациентам в группе А с целью контроля АГ назначалась комбинация телмисартан 40-80 мг в сутки и гидрохлортиазид 12,5-25 мг в сутки (телм+гхт), пациентам группы В назначалась комбинация телмисартан 40-80 мг в сутки и амлодипин 5-10 мг в сутки (телм+амл).

Всем пациентам до назначения антигипертензивной терапии и через год на фоне терапии проводилось клиническое обследование с расчетом ИМТ, а также при биохимическом анализе крови определялся уровень креатинина в плазме и расчет СКФ по формуле CKD-EPI. Также через год оценивалась частота сердечно-сосудистых событий в группах исследования на фоне изучаемых комбинаций антигипертензивных препаратов. ССС включали смерть из-за события, инфаркт миокарда без смертельного исхода, реанимированную остановку сердца, вмешательство по коронарной реваскуляризации, госпитализацию в связи со стенокардией, застойной сердечной недостаточностью, фатальный и нефатальный инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения.

Измерения АД при суточном мониторировании проводились аппаратом холтеровского мониторирования АД и ЭКГ типа АВРМ – 04 (Labtech, Венгрия) каждые 30 мин в период дневной активности и каждые 40 мин во время ночного сна. Проводили анализ средних значений систолического и диастолического АД (САД и ДАД), показатели «нагрузки давлением» (НД САД и НД ДАД), вариабельность систолического АД (ВАР САД), диастолического АД (ВАР ДАД), среднего (ВАР СрАД) и пульсового АД (ВАР PsАД), а также рассчитывались скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД (СУП САД и СУП ДАД).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью вариационной статистики с применением пакета «Statistica 10». Использовались методы описательной статистики, определялось соответствие вида распределения признака закону нормального распределения. Сравнение групп по показателям проводилось с помощью непараметрического анализа на основе критериев Манна-Уитни и Вилкоксона, сравнения с контрольной группой проводилось при помощи критерия Данна.

Результаты исследования

Расчет ИМТ не выявил достоверных различий в двух группах (в основной группе средний ИМТ составил (28,7 ± 0,8) кг/м^2. При офисном измерении АД средние показатели АД в основной группе пациентов составляли (147 ± 1,62 мм рт. ст.) для САД и (89,3 ± 1,3 мм рт. ст.) для ДАД. В группе пациентов с АГ среднесуточное САД составило (135 ± 1,8 мм рт. ст.), среднесуточное ДАД составило (83,0± 1,30 мм рт. ст.).

Нами проанализированы данные биохимического анализа крови у пациентов исследуемых групп. Всем пациентам проводилось исследование уровней общего холестерина и креатинина в плазме крови, расчет СКФ по формуле CKD-EPI. Средний уровень общего холестерина в крови у пациентов основной группы составил (6,87 ± 1,34 ммоль/л). Уровень креатинина в плазме крови в основной группе пациентов составил (91,2 ± 2,8 мкмоль/л). Среднее значение СКФ у пациентов с АГ составило (81,6 ± 3,5 мл/мин).

При исследовании корреляционной взаимосвязи СКФ и основных параметров суточного мониторирования АД в основной группе пациентов, нами выявлена умеренная положительная связь со среднесуточным САД (r= 0,36, p<0,05), со средним уровнем САД в дневное время (r= 0,39, p<0,05). Средний уровень ДАД за сутки, в дневное и ночное время также

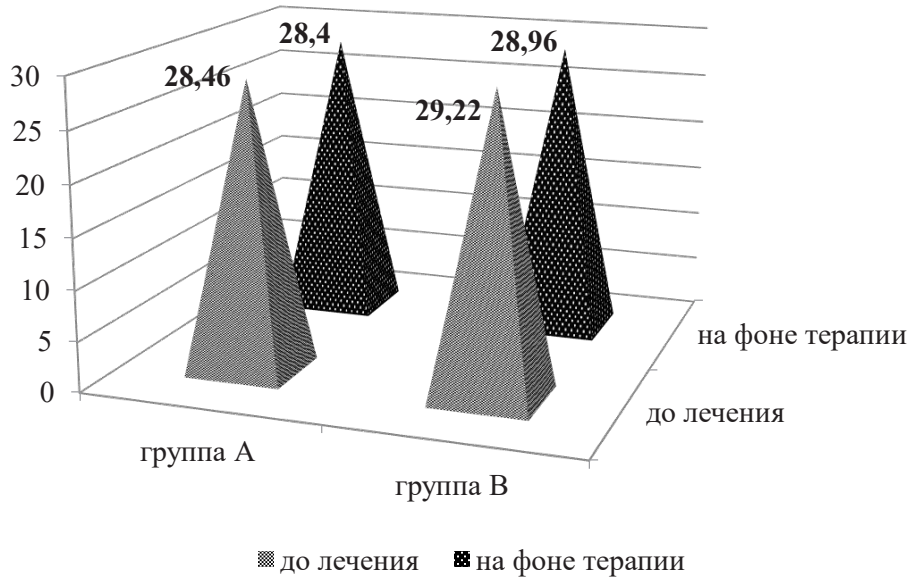

Рис. 1. ИМТ у пациентов в группах А и В до лечения и через год на фоне терапии

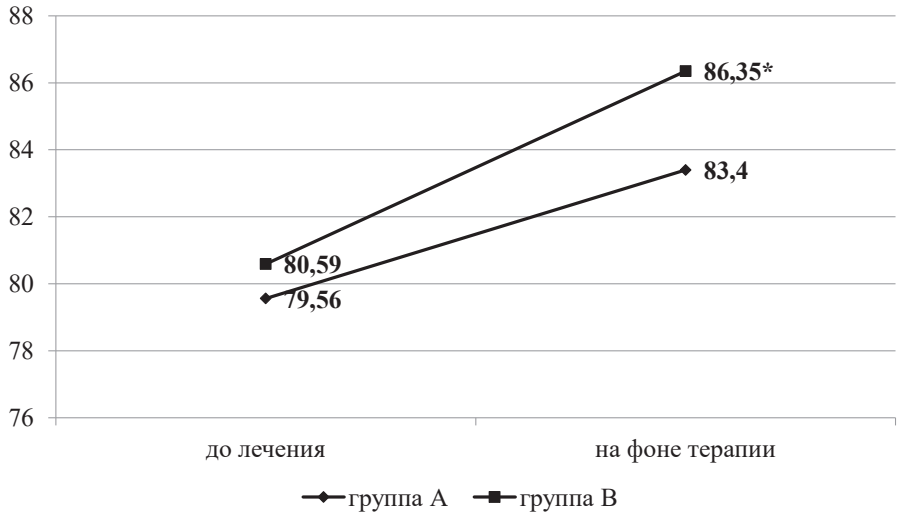

Рис. 2. Динамика средней СКФ на фоне терапии в группах А и В. Примечание: * - p<0,05 по отношению к показателю до лечения

прямо пропорциональны средней СКФ (r= 0,40, r= 0,40 и r= 0,35 при p<0,05).

Умеренная положительная корреляционная взаимосвязь выявлена между средней СКФ и показателями среднедневной нагрузки систолическим давлением (НДСАД) (r=0,31, p<0,05), среднесуточной нагрузкой диастолическим давлением (НДДАД) (r=0,32, p<0,05), а также НДДАД за ночь (r=0,32, p<0,05).

Клиническое обследование пациентов основной группы через год не выявило достоверных различий ИМТ в группах А и В (рис. 1).

Так, ИМТ в группе А до лечения составил (28,46 ± 0,89 кг/м2), на фоне терапии – (28,4 ± 1,12 кг/м2, p>0,05). В группе В: до лечения – (29,22 ± 0,79 кг/м2), на фоне терапии – (28,96 ± 0,74 кг/м2, p>0,05).

При анализе данных СМАД через год на фоне различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии нами выявлено сопоставимое снижение среднесуточных САД и ДАД, СрАД и показателей нагрузки давлением в группе телм+гхт и телм+амл, что отражает их одинаковую антигипертензивную эффективность (табл. 1).

Средний уровень креатинина в плазме в группе А до лечения составил (88 ± 4,7 мкмоль/л), на фоне терапии – (88,32 ± 2,5 мкмоль/л, p>0,05). В группе В уровень креатинина до начала терапии был сопоставим с уровнем креатинина в группе А до лечения и составил (87,5 ± 3,5 мкмоль/л, p>0,05). На фоне терапии телмисартан и амлодипин средний уровень креатинина плазмы достоверно уменьшился и составил (80,9 ± 1,7 мкмоль/л).

Нами проанализирована динамика СКФ на фоне различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии (рис. 2).

Так, на фоне терапии телмисартан и гидрохлор-

Табл. 1

Показатели СМАД в группах А и В до лечения и на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

Показатели СМАД	Группа А		Группа В	
	До лечения	На фоне терапии	До лечения	На фоне терапии
САД	137,44±2,2	118,84±1,23*	137,22±1,9	121,21±1,28*
САДд	137,5±2,888	122,79±1,58*	140,14±1,84	125,25±1,38*
САДн	129,12±2,78	110,57±2,05*	131±2,4	115,94±1,87*
ДАД	82,53±1,67	74,95±0,94*	83,51±2,07	72,16±1,2*
ДАДд	85,62±1,68	78,75±1,25*	86,43±1,97	75,25±1,38*
ДАДн	74,27±1,85	67,61±1,26*	77,38±2,48	66,34±1,59*
СрАД	100,18±1,7	89,57±1,23*	101,05±1,87	88,56±1,18*
СрАДд	103,64±1,73	93±1,28*	104,24±1,79	91,59±1,21*
СрАДн	91,66±1,95	81,54±1,44*	95,08±2,27	82,44±1,43*
НД САД	0,48±0,04	0,13±0,03*	0,51±0,04	0,15±0,04*
НД САДд	0,44±0,05	0,09 0,03*	0,43±0,05	0,13±0,03*
НД САДн	0,58±0,06	0,25±0,05*	0,67±0,05	0,38±0,04*
НД ДАД	0,3±0,05	0,08±0,03*	0,33±0,05	0,05±0,04*
НД ДАДд	0,19±0,06	0,1±0,04*	0,21±0,06	0,04±0,04*
НД ДАДн	0,28±0,06	0,09±0,04*	0,38±0,06	0,08±0,06*

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

Табл. 2

Частота ССС и соотношение риска.

	Телм/амл (38)	Телм/гхт (37)	Соотношение рисков	p
Коронарная реваскуляризация	2 (5,2%)	5 (13,5%)	0.389 (0,081-1,884)	0,22
Госпитализация по поводу стенокардии	3 (7,9%)	10 (27%)	0,292 (0,087-0,978)	0.03
Несмертельный ИМ	2 (5,2%)	8 (21,6%)	0.216 (0,050-0,935)	0.04
Инсульт или ТНМК	3 (7,9%)	7 (18,9%)	0.417 (0,117-1,493)	0.16
Смерть от сердечно-сосудистого заболевания	0	0	-	-
Реанимация в связи с остановкой сердца	0	1 (2,7%)	0.631 (0,068-5,852)	0.31
ССС	10 (26,3%)	31 (83,8%)	0.314 (0.181-0.545)	< 0.001

тиазид СКФ повышалась, однако разница с показателем СКФ до лечения была статистически недостоверна: до лечения – (79,56 ± 3,46 мл/мин), на фоне терапии – (83,4 ± 2,73 мл/мин, p>0,05). Терапия телмисартан и амлодипин в течение года способствовала статистически значимому повышению СКФ: до лечения – (80,59 ± 4,32 мл/мин), на фоне терапии – (86,35 ± 3,42 мл/мин, p=0,013).

ССС суммарно в течение года произошли у 10 пациентов в группе телмисартан/амлодипин и у 31 пациента в группе телмисартан/гидрохлортиазид (Табл. 2). По сравнению с группой пациентов с АГ, получающих комбинацию с гидрохлортиазидом, частота всех ССС уменьшилась в группе амлодипина с 83,8% до 26,3%, p< 0.001. При этом достоверное различие наблюдалось в риске развития несмертельного ИМ и госпитализаций по поводу стенокардии в группе пациентов, получающих комбинацию с гидрохлортиазидом (p<0,05).

Выводы

У пациентов с АГ уровень СКФ является ранним маркером почечной дисфункции.

У пациентов с АГ выявлена положительная корреляционная взаимосвязь средней СКФ со среднесуточными уровнями САД и ДАД, величиной нагрузки систолическим АД в дневное время и нагрузки диа-

столическим АД за сутки и в ночное время.

На фоне комбинированной антигипертензивной терапии на основе телмисартана наблюдалось сопоставимое снижение средних показателей систолического и диастолического давления, а также показателей «нагрузки давлением».

Терапия телмисартан и амлодипин способствовала статистически достоверному повышению скорости клубочковой фильтрации.

На фоне терапии телмисартан и амлодипин наблюдалось статистически достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых событий через год после начала терапии, наибольшее снижение риска отмечалось в отношении ишемических событий.

Литература

1. *Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации 2021-2022-2023. Российская Ассоциация нефрологов. Утверждены Минздравом РФ 24.06.2021. Доступно по: http://disuria.ru/_ld/10/1042_kr21N18MZ.pdf*
2. *Major RW, Cheng MRI, Grant RA et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018; 13(3): e0192895*
3. *Li W.J., Chen X.M., Nie X.Y. et al. Cardiac troponin and C-reactive protein for predicting allcause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. Clinics (Sao Paulo). 2015; 70(4): 301-311*
4. *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Ghronic Kidney Disease. Kidney Int.2021; 99(3S):1-87*
5. *Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J.2018; 39(33): 3021-3104.*
6. *Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации (проект) 2022. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf*
7. *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Euro Heart J. 2021;00:1-128.*
8. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2012; 2: 337-414*
9. *SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. Nev England Journal of Medicine.2015; 373(22):2103-2116*
10. *Kario K. et al. Comparative Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)/ Diuretic vs. ARB/Calcium Channel Blocker Combination on Uncontrolled Nocturnal Hypertension Evaluated by Information and Communication Technology-Based, Nocturnal Home Blood Pressure Monitoring- The MOCTURNE Study. Circulation Journal.2017; 7(81):948-957*

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 – 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 о всех 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