

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# КР Т Ж

№2 / 2024 год / [www.crimtj.ru](http://www.crimtj.ru)

Crimean Journal  
of Internal Diseases

# №2

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

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

ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
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», г. Симферополь

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.

## №2, 2024 г.

**Издатель:** ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Орден Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины)

**Адрес редакции:** ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Орден Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, 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

Е-mail: [crimtj@mail.ru](mailto:crimtj@mail.ru)

Интернет-сайт: [crimtj.ru](http://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

Дата выхода в свет 15.07.2024 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,  
ORDER OF THE RED BANNER OF LABOR MEDICAL INSTITUTE  
NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY

# CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский  
терапевтический журнал

**Founder:** Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute 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

## #2, 2024

**Editor:** Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute 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, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute 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](mailto:crimtj@mail.ru)

Internet site: [crimtj.ru](http://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

- Эндоскопическая резекция и диссекция при заболеваниях желудочно-кишечного тракта .....5  
*И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди*
- Объемная компрессионная осциллометрия. Возможности применения метода для ранней диагностики артериальной гипертензии у лиц молодого возраста (обзор литературы) .....15  
*Е.Г. Близнюк, А.А. Котова, О.А. Пивоварова, Д.А. Куликов*
- Применение нейромодуляторов при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта (часть 1) .....21  
*И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Т.А. Цапяк*

## В помощь практическому врачу

- Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Мультидисциплинарные аспекты современных принципов профилактики. ....31  
*О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей*
- Интернет вещей в медицинском образовании: аналитический обзор применения технологии .....35  
*Е.Н. Котенко, А.В. Котенко*
- Перипаретальная кардиомиопатия: диагноз исключения .....40  
*Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, В.В. Килесса, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова*

## Оригинальные исследования

- Диагностическая связь вариабельности сердечного ритма и аритмических изменений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей ишемической болезнью сердца после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики .....45  
*А.А. Анатова, Э.Р. Махмудова, Р.Г. Хабчабов, А.А. Абдуллаев, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова*
- Синдром избыточного бактериального роста как медицинский феномен .....54  
*И.Л. Кляритская, Т.А. Цапяк, В.В. Кривой, Ю.А. Мошко*
- Динамика показателей качества жизни при достижении эффективного контроля артериальной гипертензии во вторичной профилактике ишемического инсульта .....60  
*О.Н. Крючкова, Э.Ю. Турна, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова*
- Актуальность разработки препаратов на основе капусты белокочанной для лечения и профилактики язвы желудка .....70  
*А.Е. Позднякова*
- Клинико-фармакологическая оценка эффективности препарата Метрогил А у пациентов с угревой болезнью .....75  
*Д.В. Прохоров, Н.Л. Иванцова, М.Б. Истирьян, М.В. Нгема, М.Ю. Кузнецова*
- «Стоматологические маркеры» болезни Крона .....79  
*И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, А.А. Джерелей, С.А. Бобкова, А.Г. Крячко, З.М. Закирова*

# Contents

## Lectures and Reviews

- Endoscopic resection and dissection for diseases of the gastrointestinal tract .....5  
*I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi*
- Volumetric compression oscillometry. Possibility of using the method for early diagnosis of arterial hypertension in young people (literature review) ..... 15  
*E.G. Bliznyuk, A.A. Kotova, O.A. Pivovarova, D.A. Kulikov*
- The use of neuromodulators for gastrointestinal disorders (part 1) .....21  
*I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivoi, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak*

## To help the practitioner

- Infective endocarditis and infection of intracardiac devices. Multidisciplinary aspects of modern principles of prevention ..... 31  
*O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, Yu.A. Lutai, D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley*
- Internet of Things in Medical Education: Analytical Review of Technology Applications.....35  
*E.N. Kotenko, A.V. Kotenko*
- Peripartal cardiomyopathy: a diagnosis of exclusion .....40  
*Y.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, V.V. Kilessa, E.A. Itzkova, N.V. Zhukova*

## Original articles

- Diagnostic relationship between heart rate variability and arrhythmic changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant coronary heart disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty ..... 45  
*A. Anatova, E. Makhmudova, R. Khabchabov, A. Abdullaev, R. Gafurova, U. Islamova*
- Bacterial overgrowth syndrome as a medical phenomenon .....54  
*I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, V.V. Krivoy, Y.A. Moshko*
- Dynamics of quality of life indicators in achieving effective control of arterial hypertension in the secondary prevention of ischemic stroke ..... 60  
*O.N. Kryuchkova, E.Yu. Turna, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova*
- The relevance of the development of preparations based on cabbage for the treatment and prevention of stomach ulcers ..... 70  
*A.E. Pozdnyakova*
- Clinical and pharmacological evaluation of the effectiveness of Metrogl A topical drug in patients with acne ..... 75  
*D.V. Prokhorov, N.L. Ivantsova, M.B. Ispiryan, M.V. Ngema, M.Yu. Kuznetsova*
- “Dental markers” of Crohn’s disease ..... 79  
*I.G. Romanenko, D.Yu. Kryuchkov, A.A. Dzherelei, S.A. Bobkova, A.G. Kryachko, Z.M. Zakirova*

# Эндоскопическая резекция и диссекция при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

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

## Endoscopic resection and dissection for diseases of the gastrointestinal tract

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

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** эндоскопическая резекция слизистой оболочки, эндоскопическая подслизистая диссекция, эндоскопическая полнослойная резекция, подслизистая туннельная эндоскопическая резекция, заболевания желудочно-кишечного тракта

### Резюме

#### Эндоскопическая резекция и диссекция при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

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

До недавнего времени лечение новообразований слизистой оболочки ЖКТ и подслизистых поражений включало хирургическую резекцию открытым или лапароскопическим доступом. В последние годы были разработаны малоинвазивные процедуры, такие как эндоскопическая подслизистая диссекция, эндоскопическая полнослойная резекция и подслизистая туннельная эндоскопическая резекция, которые сегодня используются эндоскопистами во всем мире. Многочисленные исследования показали преимущества этих эндоскопических методов по сравнению с традиционным хирургическим лечением.

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки является высокоэффективным распространённым методом лечения, но она ограничена невозможностью удалить очаги поражения целиком, если они имеют размеры более 20 мм или имеются очаги, которые невозможно поднять должным образом. Эндоскопическая подслизистая диссекция позволяет эндоскописту преодолеть эти ограничения, обеспечивая резекцию патологического участка единым блоком. Однако при эндоско-

**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». klfra3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**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

**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

**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

пической подслизистой диссекции существует более высокий риск ятрогенных перфораций при лечении поражений, исходящих из более глубоких слоев собственной мышечной оболочки или имеющих значительный фиброз, чем при использовании эндоскопической резекции слизистой оболочки. Таким образом, оба эти метода лечения имеют свои ограничения. Эндоскопическая полнослойная резекция стала ещё одним современным методом лечения, открывающим новые перспективы резекции у отдельных групп пациентов. Многочисленные исследования сравнивали безопасность и эффективность этих эндоскопических методов с хирургическим вмешательством. Они отметили, что эндоскопическая полнослойная резекция имеет ряд преимуществ, таких, как сохранение интактного желудка после резекции опухоли и более короткое пребывание в стационаре по сравнению с хирургическим вмешательством.

В результате развития эндоскопии произошел резкий сдвиг в сторону минимально инвазивных эндоскопических процедур для лечения поражений слизистой ЖКТ. В этой статье мы рассмотрим основные методы эндоскопической резекции, их безопасность и эффективность, а также результаты сравнительных исследований с другими методами лечения поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: эндоскопическая резекция слизистой оболочки, эндоскопическая подслизистая диссекция, эндоскопическая полнослойная резекция, подслизистая туннельная эндоскопическая резекция, заболевания желудочно-кишечного тракта

## Abstract

### Endoscopic resection and dissection for diseases of the gastrointestinal tract

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

Until recently, treatment of gastrointestinal mucosal neoplasms and submucosal lesions involved surgical resection via an open or laparoscopic approach. In recent years, minimally invasive procedures such as endoscopic submucosal dissection, endoscopic full-thickness resection, and submucosal tunnel endoscopic resection have been developed and are now used by endoscopists around the world. Numerous studies have shown the advantages of these endoscopic techniques compared to traditional surgical treatment.

Endoscopic mucosal resection is a highly effective common treatment, but it is limited by the inability to remove entire lesions that are larger than 20 mm or have lesions that cannot be properly elevated. Endoscopic submucosal dissection allows the endoscopist to overcome these limitations by providing en bloc resection of the pathological area. However, with endoscopic submucosal dissection, there is a higher risk of iatrogenic perforations when treating lesions that originate from deeper layers of the muscularis propria or that have significant fibrosis, compared with endoscopic mucosal resection. Thus, both of these treatment methods have their limitations. Endoscopic full-thickness resection has become another modern treatment method, opening up new prospects for resection in certain groups of patients. Numerous studies have compared the safety and effectiveness of these endoscopic techniques with surgery. They noted that endoscopic full-thickness resection has several advantages, such as preservation of the intact stomach after tumor resection and a shorter hospital stay compared with surgery.

As a result of the development of endoscopy, there has been a dramatic shift towards minimally invasive endoscopic procedures for the treatment of gastrointestinal mucosal lesions. In this article we will review the main methods of endoscopic resection, their safety and effectiveness, as well as the results of comparative studies with other methods of treating lesions of the gastrointestinal mucosa.

Key words: endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, endoscopic full-thickness resection, submucosal tunneling endoscopic resection, gastrointestinal diseases

В недавнем прошлом основным методом резекции разнообразных поражений слизистой оболочки ЖКТ была открытая или лапароскопическая хирургия. В последние годы были разработаны малоинвазивные эндоскопические процедуры, такие как эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРС) и эндоскопическая подслизистая диссекция (ЭПД), которые становятся все более распространенными подходами для удаления большинства этих поражений. Основной целью лечения этих типов поражений является их полное удаление с четкими краями резекции. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки ограничена невозможностью удалить очаги поражения целиком,

если очаги имеют размеры более 20 мм или наличествуют очаги, которые невозможно поднять должным образом. ЭПД позволяет эндоскописту преодолеть эти ограничения, обеспечивая резекцию единым блоком. Однако при ЭПД существует более высокий риск ятрогенных перфораций при лечении поражений, исходящих из более глубоких слоев собственной мышечной оболочки или имеющих значительный фиброз. Таким образом, оба эти метода лечения имеют свои ограничения. Эндоскопическая полнослойная резекция (ЭПР) стала ещё одним вариантом лечения, открывающим новые перспективы резекции у отдельных групп пациентов. Многочисленные исследования сравнивали безопасность

и эффективность этих эндоскопических методов с хирургическим вмешательством. Они отметили, что эндоскопическая резекция имеет ряд преимуществ, таких, как сохранение интактного желудка после резекции опухоли и более короткое пребывание в стационаре по сравнению с хирургическим вмешательством [2-4].

### **Эндоскопическая подслизистая диссекция**

Эндоскопическая подслизистая диссекция (ЭПД) – это эндоскопический метод, разработанный в середине 1990-х годов в Японии для резекции опухолей ЖКТ на ранних стадиях [5]. Он определяется как метод эндоскопической резекции, при котором с помощью электрохирургического ножа ткань рассекается над собственной мышечной пластинкой слизистой оболочки [5-10]. ЭПД выполняется в несколько этапов. Сначала края поражений отмечают на расстоянии 5-10 мм от латерального края путем прижигания (рис. 1А). Затем, для приподнятия поражения над lamina muscularis propria делается подслизистая инъекция. После этого с помощью специальных электрохирургических ножей производится разрез по периметру поражения и оно отсекается от более глубоких слоев (рис. 1В, 1С). Затем дефект закрывается с помощью зажимов или сшивающего устройства (рис. 1D). Наконец, поражение полностью удаляется (рис. 1Е).

ЭПД дает возможность удалить как слизистые, так и подслизистые поражения единым блоком, когда они слишком велики для удаления с помощью ЭРС или когда они имеют более высокий риск развития рака, но низкий риск метастазов в лимфатических узлах.

Многочисленные исследования и метаанализы показали эффективность ЭПД при лечении рака желудка на ранних стадиях. Этот метод также применяют при раке толстой кишки, пищевода, желудочно-пищеводного перехода и двенадцатиперстной кишки [5,6,11-16]. Метаанализ Сао У, Ляо С и соавт. [11] показал, что по сравнению с ЭРС, ЭПД была связана с более высокой частотой достижения блочных и лечебных резекций, а также с более низкой частотой рецидивов.

He Z., Sun C. и соавт. [12] сообщили о ЭПД 145 субэпителиальных поражений желудка, возникших из собственной мышечной оболочки, при этом полная резекция была получена в 92% поражений. Pimentel-Nunes и соавт. показали, что из 162 пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию неоплазии желудка, резекция была осуществима у 97% с частотой резекции единым блоком и R0 85%. Они наблюдали за пациентами в течение 3 лет, при этом частота долгосрочных лечебных резекций составила 88% и наблюдалось только 7% рецидивов [17].

В других исследованиях ЭПД также сравнивали с хирургическим вмешательством при лечении раннего рака желудка. По данным недавнего метаана-

лиза, включавшего в общей сложности 18 исследований, метод ЭПД отличался низкой стоимостью, быстрым выздоровлением больных и лучшим качеством жизни по сравнению с хирургическим вмешательством. Однако при ЭПД наблюдалась более низкая частота радикальной резекции и более высокая частота местных рецидивов, чем после хирургического вмешательства [18].

Метод ЭПД также использовался при лечении раннего рака пищевода. Его превосходство над ЭРС с точки зрения резекции единым блоком и радикальной резекции было рассмотрено в многочисленных исследованиях [14,19-21]. Однако одним из осложнений ЭРС может стать развитие стриктуры после вмешательства, поскольку ЭПД предполагает более глубокое рассечение слизистой, чем ЭРС. В многоцентровом исследовании, опубликованном в 2017 году, ЭРС для лечения ДВС или аденокарциномы пищевода имела частоту резекции R0, излечения и стриктуры 76%, 70% и 15% [22] соответственно. Ещё одно исследование показало, что частота стриктур после ЭРС составляет 10% [23].

Эффективность метода ЭПД также изучалась при его использовании для резекции колоректального рака.

ЭПД при патологии толстой и прямой кишки является технически сложным методом, с более высоким уровнем осложнений, обусловленным подвижностью толстой кишки и её тонкой стенкой. Однако, в последние годы эта процедура стала более популярной, поскольку появилось больше исследований, доказывающих безопасность колоректальной ЭПД, а также выросли навыки эндоскопистов в применении этого метода. В 2016 году Akintoye и соавт. опубликовали большой метаанализ, включающий более 13000 пациентов, перенесших колоректальную ЭПД, и они смогли показать, что частота эндоскопических блочных и лечебных резекций составила 92% и 86% соответственно [24].

Тем не менее, ЭПД имеет некоторые недостатки, включая более высокий риск кровотечения, перфорации, большую продолжительность процедуры и необходимость высокой квалификации врача-эндоскописта. Наиболее частым побочным эффектом этого метода является кровотечение, которое встречается в 1%-45% случаев, а средняя его частота составляет ~10% [25-27]. Постпроцедурные или отсроченные кровотечения наблюдались у 13,9% пациентов [25]. Сообщается, что частота перфораций во время ЭПД находится в диапазоне от 4% до 10% [26]. Однако, с большинством этих перфораций можно справиться эндоскопически с использованием гемоклипс, а также клипс, которые доставляются через рабочий канал гибкого эндоскопа (OTSC) или эндоскопических сшивающих устройств [10].

### **Эндоскопическая полнослойная резекция (ЭПР)**

Эта процедура включает резекцию образования



с последующим закрытием дефекта стенки с помощью клипс или эндоскопического наложения швов. Это потенциально может сделать его более сложным, чем подслизистая диссекция, поскольку требует более обширной резекции и существует повышенный риск невозможности закрытия дефекта. Эндоскопическая полнослойная резекция наиболее полезна в случаях, когда поражения возникают в собственной мышечной оболочке, могут иметь значительный фиброз и часто в местах, которые трудно оценить или тех, которые имеют высокий риск [28-31]. Описаны два общих подхода к ЭПР: которые можно условно назвать неэкспонируемый (закрытый) и экспонируемый (открытый).

### Неэкспонированная (закрытая) ЭПР

Считается, что неэкспонированная ЭПР больше похожа на хирургические методы лечения, чем на эндоскопические. Она использует технику наложения клипс через эндоскоп (OTSC) и включает в себя отсасывание или втягивание очага поражения в колпачок и развертывание клипсы вокруг очага поражения. Это позволяет одному участку серозной оболочки прилегать к другому участку серозной оболочки, что изолирует поражение. Впоследствии эндоскопист может приступить к резекции над клипсой [32,33]. Неэкспонируемую технику можно считать лучшей по сравнению с другими подходами, поскольку не создается большого дефекта слизистой, что снижает риск перфорации. Предварительно можно использовать подслизистую инъекцию, но в этом обычно нет необходимости. Резекцию можно выполнить с помощью электрохирургической петли или ножа в зависимости от характера поражения и его сложности [16,32-36].

Устройство прибора для эндоскопической полнослойной резекции в идеале допускает одноэтапную эндоскопическую полнослойную резекцию. Устройство включает в себя колпачок-аппликатор с 14-миллиметровым наконечником над зажимом эндоскопа и встроенную 13-миллиметровую электрохирургическую ловушку, предварительно установленную на кончике колпачка. Перед применением очаг поражения маркируют аргоноплазменной коагуляцией. Колпачок с резьбой для освобождения зажима протягивается ретроградно через рабочий канал эндоскопа и фиксируется на маховике, установленном на порте рабочего канала эндоскопа. Повреждение втягивается в колпачок, а зажим разворачивается поворотом маховика. Наконец, с помощью электрохирургической петли производится резекция поражения над зажимом.

Одно многоцентровое исследование показало, что в 181 очаге поражения (аденомы, ранние аденокарциномы и субэпителиальные поражения), удаленном с помощью ЭПР, показатель успеха составил 89,5%, при этом показатель резекции R0 составил 76,9%. Частота R0 была выше при небольших поражениях: 81,2% при очагах размером менее 2

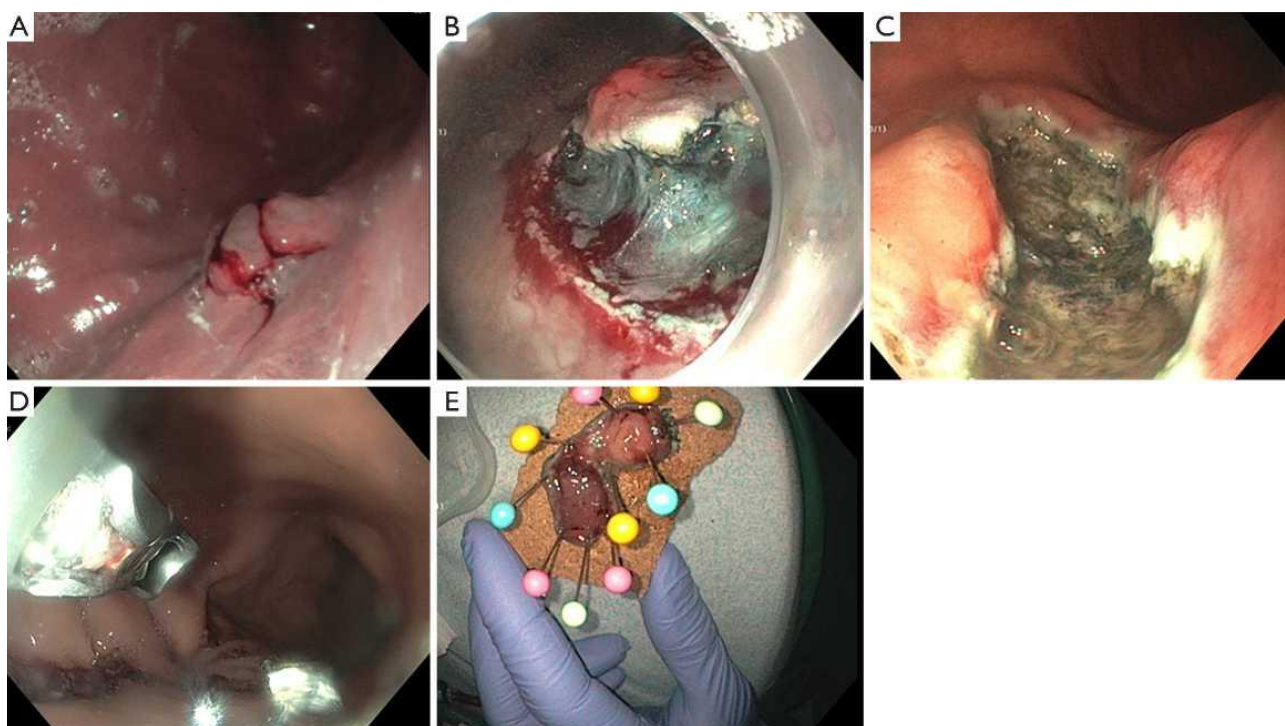
см, и 58,11% при очагах размером более 2 см. При лечении субэпителиальных поражений частота резекции R0 составила 87%. Наблюдалось всего 18 нежелательных явлений, включая боль в животе, кровотечение, аппендицит, синдром после полипэктомии, образование кишечных свищей и шесть перфораций. Пять из этих перфораций произошли сразу после резекции из-за того, что клипса не была должным образом освобождена от колпачка, а резекция поражения впоследствии произошла до закрытия. Четыре перфорации удалось закрыть эндоскопически, а одному пациенту потребовалось хирургическое вмешательство. Последняя перфорация произошла через три дня после резекции и считалась вторичной по отношению к термическому повреждению, которое могло быть вызвано попаданием клипсы в петлю, поскольку использовалась обычная петля [37]. Хотя первоначальные исследования в первую очередь установили использование ЭПР при колоректальных поражениях, недавний небольшой ретроспективный анализ 20 пациентов, перенесших ЭПР с двенадцатиперстной кишки по поводу аденом, субэпителиальных опухолей и аденокарциномы T1, показал положительные результаты у 85% пациентов с частотой резекции R0 63,2% [38].

### Открытая эндоскопическая полнослойная резекция

При открытой ЭПР сначала производят резекцию с последующим закрытием дефекта. При этом подходе происходит временное обнажение просвета. В первую очередь это касается поражений >3 см из-за трудностей с извлечением поражений размером более 3 см, а также из-за трудностей с закрытием дефекта слизистой [39]. Этот подход разделяется на нетуннельный и туннельный.

Нетуннельная открытая ЭПР, ещё именуемая стандартной ЭПР, аналогична ЭПД. Поражение маркируют электрокоагуляцией (рис. 2А), а в подслизистый слой вводят лифтинговый раствор. Для достижения резекции патологического участка слизистой единым блоком выполняется циркулярная диссекция в пределах подслизистого слоя. Затем диссекцию продолжают через собственную мышечную оболочку вокруг очага поражения (рис. 2В). Впоследствии дефект закрывается (рис. 2В).

Многие исследования, оценивающие удаление субэпителиальных поражений с помощью ЭПР, показали успешную полную резекцию без каких-либо серьезных осложнений. Большинство поражений в этих исследованиях представляли собой гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) и лейомиомы. Систематический обзор Jain и соавт. охватывает шесть исследований, которые показали уровень успеха примерно 96,8%. Размеры очагов варьировали от 1,2 до 3,4 см. Смертность не была зарегистрирована, а частота осложнений в целом была низкой. В частности, наблюдался локализованный



**Рис. 1. Эндоскопическая подслизистая диссекция. (А) В теле желудка отмечено подслизистое поражение; (В) поднятие и подслизистое рассечение очага поражения; (С) дефект желудка после полной резекции; (D) закрытие дефекта эндоскопическим ушиванием; (Е) препарат поражения подслизистой оболочки после удаления [65].**

перитонит, вздутие живота, лихорадка, но все они были купированы консервативно [40].

Исследование Huang LY и соавт. сообщает о 35 подслизистых опухолях желудка, возникших из собственной пластинки мышечной оболочки слизистой, со 100% полной резекцией. После процедуры пяти пациентам потребовалась декомпрессия из-за наложения значительного пневмоперитонеума. Обследование через три дня после процедуры не выявило экстравазации ни у одного пациента, не было отмечено значительного кровотечения, перитонита или абсцесса брюшной полости. В течение 6-месячного периода наблюдения ни остаточных поражений, ни рецидивов не наблюдалось [30]. Исследование Yang и соавт. включало 41 опухоль желудка размером в среднем 1,6 см, преимущественно расположенную в теле и на дне желудка. Была достигнута резекция R0

во всех случаях. Пневмоперитонеум наблюдался у 26 пациентов, но лечился консервативно; случаев кровотечения, перитонита или абсцесса брюшной полости не отмечалось. Легкие осложнения, такие как боль в животе, тошнота и рвота, боль в горле и лихорадка, прошли самостоятельно в течение 3 дней [41].

Эти методы также сравнивались с существующими хирургическими процедурами для определения эффективности. Joо МК и соавт. сравнили хирургическую резекцию ГИСО в верхних отделах желудочно-кишечного тракта с эндоскопической полнослойной резекцией. Группа эндоскопически леченных

пациентов имела меньший размер опухоли (2,3 см в эндоскопической группе против 5,1 см в хирургической группе), а также более короткое время процедуры и пребывания в больнице. Частота рецидивов существенно не отличалась между двумя группами в течение периода наблюдения, составившего 45,5 месяцев (2,2% против 5,0%) [42]. Другое исследование, сравнивающее терапевтические результаты ЭПР и лапароскопического метода лечения при ГИСО, также показал благоприятные результаты при поражениях <2 см. Они зафиксировали 100% частоту резекций с более коротким средним временем процедуры, низкой интраоперационной кровопотерей, сокращением сроков пребывания в больнице и времени до начала орального приема пищи. Осложнения включали перфорации, образовавшиеся во время ЭПР, которые были успешно закрыты, а также четыре эпизода интраоперационного кровотечения с успешным гемостазом во время процедуры [43].

Способ закрытия дефектов слизистой оболочки после ЭПР определяется характером дефекта слизистой и его размером, а также зависит от уровня опыта оператора и наличия устройств. Описано множество методов закрытия дефектов слизистой оболочки после ЭПР, в том числе с помощью наложения клипс через канал эндоскопа (OTSC), зажимов поверх эндоскопа или применения устройств для эндоскопического наложения швов [16,34].

Эндоскопические гемоклипы можно использовать самостоятельно для закрытия дефектов. На

рынке доступно несколько клипаторов с зубцами разного диаметра. Zhou PH и соавт. [44] сообщили о безопасности и эффективности резекции подслизистых опухолей желудка с помощью ЭПР и закрытия дефекта клипсой. Полная резекция составила 100% при среднем размере 2,8 см. Пациенты находились под наблюдением в течение 6-24 месяцев, средний период наблюдения составлял 8 месяцев; за это время остаточных поражений или рецидивов не наблюдалось. Ни в одном случае не было серьезных осложнений, таких как кровотечение, образование абсцесса, перитонит или смерть больного [44]. Однако из-за ширины клипс, низкой силы закрытия и недостаточного захвата глубоких тканей одноклипирование при больших дефектах не всегда эффективно и гемоклипсы следует применять только для закрытия дефектов диаметром менее 30 мм [45].

С развитием эндоскопических инструментов для безопасного и эффективного закрытия крупных пострезекционных дефектов стало использоваться комбинированное применение клипс и эндоскопических петель. Ye LP и соавт. [46] сообщили о 51 пациенте, перенесшем ЭПР для резекции субэпителиальных поражений желудка с последующим закрытием клипсами и эндопетлями. Чтобы закрыть большие дефекты они использовали несколько зажимов, расположенных по направлению от периферии к центру, Впоследствии устанавливалась эндопетля, чтобы захватить и сжать все клипсы вместе для закрытия дефекта. Клинический успех составил 98%. Осложнения ограничивались незначительными кровотечениями, которые устранялись эндоскопическим путём, серьезных побочных эффектов отмечено не было [46].

Существуют и другие закрывающие устройства, которые можно использовать при более крупных дефектах. OTSC [Ovesco, Tübingen, Германия] состоит из колпачка-аппликатора, нитинолового зажима и маховика. Он обеспечивает более прочное закрытие, поскольку захватывает больше тканей по сравнению с традиционными зажимами. Для закрытия подобных дефектов также широко используются эндоскопические сшивающие устройства. Устройство OverStitch (Apollo Endosurgery) является одним из одобренных эндоскопических сшивающих устройств в США [47-49].

Хотя полнослойная резекция с последующим закрытием дефекта слизистой достаточно эффективна, с ней связаны некоторые проблемы. Большие дефекты бывает трудно закрыть, возможно также распространение опухоли в брюшную полость или утечка в брюшную полость желудочно-кишечного содержимого [34]. Другие явления, которые могут возникать из-за повреждения стенки слизистой оболочки из-за попадания воздуха в брюшную полость, такие как подкожная эмфизема, пневмомедиастинум и пневмоперитонеум, обычно не относятся к осложнениям. Риск подобных осложнений минимален из-за использования CO<sub>2</sub> во время про-

цедур и его быстрой абсорбции [16,34].

### *Открытая подслизистая туннельная эндоскопическая резекция — ПТЭР*

Туннельная резекция была основана на методе лечения ахалазии пищевода — транслюминальной эндоскопической хирургии естественных отверстий (NOTES) и пероральной эндоскопической миотомии (РОЕМ). При РОЕМ делается разрез слизистой оболочки пищевода для создания туннеля, который пересекает желудочно-пищеводный переход и тем самым обеспечивает подслизистое пространство для работы. Именно этот метод в конечном итоге вдохновил исследователей на разработку ПТЭР — подслизистой туннельной эндоскопической резекции [50].

Целью ПТЭР является обеспечение возможности резекции поражений при сохранении целостности слизистой оболочки путем создания подслизистого пространства перед резекцией. В результате лучшими местами для ПТЭР являются относительно прямые трубчатые структуры, такие как пищевод или кардиальный отдел желудка [16]. Однако, хотя это может быть технически сложнее, ПТЭР можно использовать даже в таких местах, как желудок и прямая кишка, без увеличения частоты побочных эффектов [49-52]. В основном этот метод применяется при поражениях менее 4 см в диаметре [31].

В ходе процедуры выявляют подслизистое поражение (рисунок 3А), затем делают подслизистую инъекцию с использованием лифтингового средства. Затем делается разрез на некотором расстоянии, примерно в 5 см от очага поражения. Затем подслизистый слой рассекается в направлении поражения и наносится краситель, такой как индигокармин, метиленовый синий (рис. 3В), чтобы лучше дифференцировать подслизистый и мышечный слои и ограничить повреждение. Диссекция (рис. 3С) должна распространяться как минимум на 2 см за дистальный конец поражения [52,54]; после удаления очага дефект закрывается с помощью клипсы или эндоскопического наложения швов (рис. 3Д) [55]. Риск развития медиастинита или перитонита в этом случае снижается, поскольку слизистая оболочка остается интактной [55].

### **Основные этапы ПТЭР**

1) Идентификация опухоли. При необходимости, можно выполнить подслизистую инъекцию индигокармина или метиленового синего, чтобы локализовать опухоль и определить направление последующего туннелирования.

2) Подслизистая инъекция физиологического раствора с индигокармином на расстоянии 3-5 см от поверхностного слоя. Обычно к раствору добавляют адреналин, чтобы снизить риск интраоперационного кровотечения.

3) Создание входа в туннель. Для входа в туннель используется продольный разрез слизистой оболочки длиной 2 см.

4) Создание туннеля. Между подслизистым слоем и lamina muscularis propria методом ЭПД создается подслизистый туннель, простирающийся на 2 см от опухоли. Для этого используются различные модели ножей, включая двойные, гибридные, треугольные и крючковые ножи. Туннель создается достаточно широким, и его ширина должна увеличиваться в зависимости от диаметра новообразования, чтобы обеспечить удовлетворительный эндоскопический обзор и достаточное пространство для его резекции.

5) Рассечение патологического образования. Опухоль рассекают на уровне lamina muscularis propria. Делается полная резекция без повреждения капсулы опухоли. Для подслизистых опухолей, происходящих из глубокого слоя lamina muscularis propria или имеющих тесную связь с нижележащим lamina muscularis propria или серозными слоями, обычно выполняется резекция на всю толщину, включая поражение, лежащую в его основе lamina muscularis propria и серозную оболочку.

6) Удаление опухоли. Хотя небольшие образования можно легко удалить через просвет туннеля, сделать это для новообразований диаметром более 35 мм в верхних отделах желудочно-кишечного тракта может оказаться затруднительно. При удалении подслизистых опухолей из верхних отделов желудочно-кишечного тракта опухоль захватывают так, чтобы ее длинные размеры были соответственно параллельны длинной оси пищевода, и опухоль можно было легко извлечь через туннельное отверстие и верхний пищеводный сфинктер. Если предоперационные снимки, эндоскопия и клиническое обследование предполагают доброкачественную опухоль, после завершения резекции можно использовать эндоскопическую петлю, чтобы разрезать опухоль, все еще находящуюся в туннеле, на две или более части, чтобы облегчить ее извлечение из туннеля. Альтернативный способ извлечения заключается в создании второго «окна» либо в области опухоли, либо через дистальный разрез слизистой оболочки, чтобы облегчить экстракцию единым блоком при больших образованиях [24,26].

7) Закрытие входа в туннель. После удаления подслизистого образования раневую поверхность

промывают, чтобы снизить риск сохранения остаточных опухолевых клеток. Затем накладывают несколько зажимов, закрывающих вход в туннель.

Исследование Tan Y и соавт. сравнивало удаление более крупных поражений с помощью ПТЭР по сравнению с видеоторакоскопической хирургией [VATS]. Авторы показали сопоставимую эффективность между обеими группами больных, однако в группе ПТЭР было отмечено более короткое время процедуры и сокращение длительности пребывания пациента в стационаре, более низкие затраты на лечение и меньшее падение уровня гемоглобина по сравнению с хирургической группой больных [53].

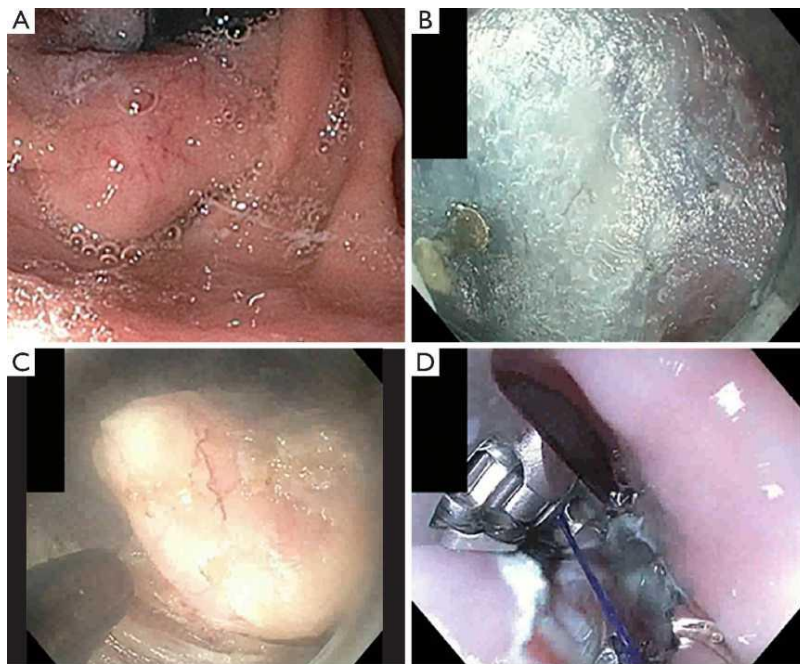
В большом метаанализе, проведенном Lv X.H., Wang C.H. и соавт., из 28 исследований, описывающих использование ПТЭР при поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта, частота полной резекции составила 97,5%, а частота резекции единым блоком – 94,6% при общем низком уровне побочных эффектов. Подкожная эмфизема или пневмомедиастинум наблюдались у 14,8%, а частота перфораций составила только 5,6% [56]. Долгосрочные последствия были описаны в ретроспективном исследовании Chen и соавт., в котором 180 пациентов наблюдались в течение примерно 3 лет, и ни у одного из этих пациентов не было рецидива или отдаленных метастазов [57]. На основании этих исследований можно сделать вывод, что ПТЭР является безопасным и эффективным методом удаления поражений собственной мышечной оболочки. Он противопоказан при поражениях с изъязвлением слизистой оболочки или имеющих с неровные границы, поскольку их сложно резецировать. Кроме того, при резекции патологий с глубоким поражением собственной мышечной оболочки существует повышенный риск осложнений, таких как перфорация, образование свищей и инфекция [55-59].

И стандартные ЭПР, и ПТЭР являются безопасными и осуществимыми вариантами удаления подслизистых поражений. В одном исследовании Tan Y., Tang X. и соавт. сравнивали ЭПР и ПТЭР для лечения ГИСО желудка; не было обнаружено различий при оценке частоты осложнений, частоты ре-



**Рис. 2. Эндоскопическая полнослойная резекция. (А) Подслизистое поражение отмечено на дне желудка и промаркировано; (В) окружное рассечение поражения с образованием дефекта; (С) закрытие дефекта сшивающим устройством [65].**





**Рис. 3. Подслизистая туннельная эндоскопическая резекция. (А) Эндоскопия, показывающая подслизистое поражение дна желудка; (В) подслизистое туннелирование с инъекцией метиленового синего и использованием электрохирургического ножа; (С) повреждение от более глубокого слоя собственной мышечной пластинки; (D) закрытие дефекта эндоскопическим ушиванием [65].**

зекций, продолжительности процедуры или размера опухоли. Единственная разница была замечена при рассмотрении времени и количества клипс для швов: для ЭПР требовалось более длительное время наложения швов и больше клипс, чем для ПТЭР [60]. Другое исследование Duan TY и соавт. сравнивало эффективность ПТЭР и ЭПР у пациентов с поражениями подслизистой оболочки фундального отдела желудка. Оно также показало аналогичные результаты в группе ПТЭР с более коротким временем наложения швов и меньшим количеством клипс [61]. Оба исследования в группе ПТЭР показали уменьшение времени, в течение которого больному запрещается принимать пищу или воду перорально. Исследования показали, что ПТЭР сохраняет слой слизистой оболочки, что способствует лучшему заживлению ран и снижению риска перфорации желудочно-кишечного тракта. В исследовании Tan Y и соавт., у 4 пациентов в группе ЭПР наблюдались боли в животе из-за затекания в брюшную полость, тогда как в группе ПТЭР только у одного пациента в группе было похожее состояние. Техника ПТЭР также обеспечивает лучшее поле зрения и более надёжный гемостаз, тогда как в группе ЭПР гемостаз обеспечить более сложно. Однако важно иметь в виду, что местоположение поражения в конечном итоге определяет, то, какой метод лечения будет выбран. Подслизистый туннель не всегда легко создать в некоторых областях желудка, что ограничивает возможность использования ПТЭР для удаления поражения, тогда как ЭПР можно использовать во всех областях [60].

### **Комбинированные хирургические и эндоскопические подходы**

Препятствием для широкого применения новых эндоскопических методов лечения остается размер поражений. В результате для достижения большего успеха были разработаны комбинированные методы, такие как лапароскопическая и эндоскопическая совместная хирургия (LECS). Лапароскопическая и эндоскопическая совместная (кооперативная) хирургия (LECS) — это процедура, сочетающая лапароскопическую резекцию желудка с эндоскопической подслизистой диссекцией для локальной резекции опухолей желудка с соответствующими минимальными хирургическими краями резекции. Концепция LECS изначально была разработана на основе классической процедуры LECS для резекции подслизистых опухолей желудка. Многие исследователи сообщали, что классическая LECS является безопасной и осуществимой методикой резекции подслизистых опухолей желудка, независимо от локализации опухоли, включая пищеводно-желудочный переход. Процедура была первоначально представлена Hiki и соавт., где 7 пациентам была проведена LECS с успешным удалением всей опухоли без значительного кровотечения и неосложненным течением послеоперационного периода [62]. В более новом исследовании оценивались 10 пациентов, перенесших LECS со средним размером опухоли в 5,6 см; резекция R0 была достигнута у всех пациентов без каких-либо существенных побочных эффектов [63]. В последние годы было разработано множество модифицированных процедур LECS.

Дальнейшие исследования безопасности и эффективности этих процедур обещают создание к инновационных комбинированных методов лечения этих поражений.

## Выводы

Эндоскопическая резекция – постоянно развивающаяся область эндоскопии. За последнее десятилетие были достигнуты большие успехи в разработке таких методов, как ЭПД, ЭПР и ПТЭР. Эти методы обеспечивают менее инвазивный подход к лечению субэпителиальных поражений по сравнению с хирургическим вмешательством, при этом обеспечивая четкие края резекции. Размер поражений продолжает оставаться ограничивающим фактором для многих из этих эндоскопических подходов, хотя были достигнуты некоторые успехи в использовании комбинированных эндоскопических и лапароскопических подходов для лечения более крупных поражений. Кроме того, новые технологии и устройства для резекции и закрытия помогут усовершенствовать существующие методы, а также помогут разработать новые подходы к лечению пациентов.

## Литература

- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52-68.
- Shen C, Chen H, Yin Y, et al. Endoscopic versus open resection for small gastric gastrointestinal stromal tumors: safety and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e376.
- Feng F, Liu Z, Zhang X, et al. Comparison of Endoscopic and Open Resection for Small Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor. *Transl Oncol* 2015;8:504-8.
- Wang L, Fan CQ, Ren W, et al. Endoscopic dissection of large endogenous myogenic tumors in the esophagus and stomach is safe and feasible: a report of 42 cases. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:627-33.
- Yamamoto H, Koivai H, Yube T, et al. A successful singlestep endoscopic resection of a 40 millimeter flat-elevated tumor in the rectum: endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc* 1999;50:701-4.
- Ono H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Chin J Dig Dis* 2005;6:119.
- Gotoda T. A large endoscopic resection by endoscopic submucosal dissection procedure for early gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:S71-3.
- Yamamoto H, Yahagi N, Oiyama T. Mucosectomy in the colon with endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2005;37:764.
- Oiyama T, Tomori A, Hotta K, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:S67-70.
- Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, et al. Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar. *Gastrointest Endosc* 2006;63:243.
- Cao Y, Liao C, Tan A, et al. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009;41:751.
- He Z, Sun C, Wang J, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection in treating gastric subepithelial tumors originating in the lamina muscularis propria layer: a single-center study of 144 cases. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1466-73.
- Park JC, Lee SK, Seo JH, et al. Predictive factors for local recurrence after endoscopic resection for early gastric cancer: long-term clinical outcome in a single-center experience. *Surg Endosc* 2010;24:2842.
- Takahashi H, Arimura Y, Masao H, et al. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc* 2010;72:255.
- He Z, Sun C, Zheng Z, et al. Endoscopic submucosal dissection of large gastrointestinal stromal tumors in the esophagus and stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:262-7.
- Rajan E, Wong Kee Song LM. Endoscopic Full Thickness Resection. *Gastroenterology* 2018;154:1925-1937.e2.
- Pimentel-Nunes P, Mourão F, Veloso N, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. *Endoscopy* 2014;46:933-40.
- Liu Q, Ding L, Qiu X, et al. Updated evaluation of endoscopic submucosal dissection versus surgery for early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2020;73:28-41.
- Ishihara R, Iishi H, Uedo N, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1066-72.
- Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S, et al. Advantages of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic oblique aspiration mucosectomy for superficial esophageal tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:275-80.
- Barret M, Cao DT, Beuon F, et al. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia. *United European Gastroenterol J* 2016;4:207-15.
- Yang D, Coman RM, Kabaleh M, et al. Endoscopic submucosal dissection for Barrett's early neoplasia: a multicenter study in the United States. *Gastrointest Endosc* 2017;86:600-7.
- Stavropoulos SS, Gurram KC, Bhumi S, et al. Tu1259 ESD for Early Esophageal Cancer at a Western Center: Practice Makes Perfect. *Gastrointest Endosc* 2017;85:AB605-AB606.
- Akintoye E, Kumar N, Aihara H, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2016;4:E1030-44.
- Kantsevov SV, Adler DG, Conway JD, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2008;68:11-8.
- Tanaka S, Oka S, Kaneko I, et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: possibility of standardization. *Gastrointest Endosc* 2007;66:100-7.
- Lian J, Chen S, Zhang Y, et al. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;76:763-70.
- Goto O, Shimoda M, Sasaki M, et al. Potential for peritoneal cancer cell seeding in endoscopic full-thickness resection for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2018;87:450-6.
- Feng Y, Yu L, Yang S, et al. Endolumenal endoscopic full-thickness resection of lamina muscularis propria-originating gastric submucosal tumors. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014;24:171-6.
- Huang LY, Cui J, Lin SJ, et al. Endoscopic full-thickness resection for gastric submucosal tumors arising from the lamina muscularis propria layer. *World J Gastroenterol* 2014;20:13981-6.
- Liu BR, Song JT. Submucosal Tunneling Endoscopic Resection and Other Novel Applications of Submucosal Tunneling in Humans. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016;26:271-82.
- Sarker S, Gutierrez JP, Conzil L, et al. Over-the scope clip-assisted method for resection of full-thickness submucosal lesions of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2014;46:758-61.
- Al-Bawardy B, Rajan E, Wong Kee Song LM. Over the scope clip assisted full thickness resection of epithelial and subepithelial lesions. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1087-92.
- Schmidt A, Meier B, Caca K. Endoscopic full-thickness resection: Current status. *World J Gastroenterol* 2015;21:9273-85.
- Backes Y, Kappelle WFW, Berk L, et al. Colorectal endoscopic full-thickness resection using a novel, flatbase over-the-scope clip: a prospective study. *Endoscopy* 2017;49:1092-7.
- Fähndrich M, Sandmann M. Endoscopic full-thickness resection for gastrointestinal lesions using the over-the-scope clip system: a case series. *Endoscopy* 2015;47:76-9.
- Schmidt A, Benya T, Schumacher B, et al. Colonoscopic full thickness resection using an over-the-scope device: a prospective multicenter study in various indications. *Gut* 2018;67:1280-9.
- Bauder M, Schmidt A, Caca K. Endoscopic full-thickness resection of duodenal lesions—a retrospective analysis of 20 FTRD cases. *United European Gastroenterol J* 2018;6:1015-21.
- Hu JW, Zhang C, Chen T, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection for the treatment of rectal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *J Cancer Res Ther* 2014;10 Suppl:281-6.
- Jain D, Mahmood E, Desai A, et al. Endoscopic full thickness resection for gastric tumors originating from lamina muscularis propria. *World J Gastrointest Endosc* 2016;8:489-95.
- Yang F, Wang S, Sun S, et al. Factors associated with endoscopic full-thickness resection of gastric submucosal tumors. *Surg Endosc* 2015;29:3588-93.
- Joo MK, Park JJ, Kim H, et al. Endoscopic versus surgical resection of GI stromal tumors in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2016;83:318-26.
- Wang H, Feng X, Ye S, et al. A comparison of the efficacy and safety of endoscopic full-thickness resection and laparoscopic-assisted surgery for small gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc* 2016;30:3357-61.

44. Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, et al. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the lamina muscularis propria. *Surg Endosc* 2011;25:2926-31.
45. Endo M, Inomata M, Terui T, et al. New endoscopic technique to close large mucosal defects after endoscopic mucosal resection in patients with gastric mucosal tumors. *Dig Endosc* 2004;16:372-5.
46. Ye LP, Yu Z, Mao XL, et al. Endoscopic full-thickness resection with defect closure using clips and an endoloop for gastric subepithelial tumors arising from the lamina muscularis propria. *Surg Endosc* 2014;28:1978-83.
47. Kobayashi M, Sumiyama K, Ban Y, et al. Closure of iatrogenic large mucosal and full-thickness defects of the stomach with endoscopic interrupted sutures in *in vivo* porcine models: are they durable enough?. *BMC Gastroenterol* 2015;15:5.
48. Stavropoulos SN, Modayil R, Friedel D. Current applications of endoscopic suturing. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:777-89.
49. Gao J, Sun B, Sun S. Endoscopic puncture suture device to close gastric wall defects after full thickness resection: a porcine study. *Gastrointest Endosc* 2017;85:447-50.
50. Xu MD, Cai MY, Zhou PH, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the lamina muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012;75:195-9.
51. Li QL, Chen WF, Zhang C, et al. Clinical impact of submucosal tunneling endoscopic resection for the treatment of gastric submucosal tumors originating from the lamina muscularis propria layer (with video). *Surg Endosc* 2015;29:3640-6.
52. Wang H, Tan Y, Zhou Y, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from the lamina muscularis propria layer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:776-80.
53. Tan Y, Lv L, Duan T, et al. Comparison between submucosal tunneling endoscopic resection and videoassisted thoracoscopic surgery for large esophageal leiomyoma originating from the lamina muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2016;30:3121-7.
54. Du C, Ma L, Chai N, et al. Factors affecting the effectiveness and safety of submucosal tunneling endoscopic resection for esophageal submucosal tumors originating from the lamina muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2018;32:1255-64.
55. Dellatore P, Bhat V, Kahaleh M. Endoscopic Full Thickness Resection versus Submucosal Tunneling Endoscopic Resection for Removal of Submucosal Tumors: a Review Article. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4:45.
56. Lv XH, Wang CH, Xie Y. Efficacy and safety of submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2017;31:49-63.
57. Chen T, Zhou PH, Chu Y, et al. Long-term Outcomes of Submucosal Tunneling Endoscopic Resection for Upper Gastrointestinal Submucosal Tumors. *Ann Surg* 2017;265:363-9.
58. Du C, Linghu E. Submucosal Tunneling Endoscopic Resection for the Treatment of Gastrointestinal Submucosal Tumors Originating from the Lamina muscularis propria Layer. *J Gastrointest Surg* 2017;21:2100-9.
59. Ye LP, Zhang Y, Mao XL, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the lamina muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2014;28:524-30.
60. Tan Y, Tang X, Guo T, et al. Comparison between submucosal tunneling endoscopic resection and endoscopic full-thickness resection for gastric stromal tumors originating from the lamina muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2017;31:3376-82.
61. Duan TY, Tan YY, Wang XH, et al. A comparison of submucosal tunneling endoscopic resection and endoscopic full-thickness resection for gastric fundus submucosal tumors. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110:160-5.
62. Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, et al. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc* 2008;22:1729-35.
63. Mahawongkajit P, Chanswangphuvana P. Laparoscopy-assisted endoscopic full-thickness resection of upper gastrointestinal subepithelial tumors: A single-center early experience. *Mol Clin Oncol* 2020;12:461-7.
64. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Bastiaansen BAJ, Bhandari P, Bisschops R, Bourke MJ, Esposito G, Lemmers A, Maselli R, Messmann H, Pech O, Pioche M, Vieh M, Weusten BLAM, van Hooft JE, Deprez PH, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy*. 2022 Jun;54(6):591-622. doi: 10.1055/a-1811-7025. Epub 2022 May 6. PMID: 35523224.
65. Dalal I, Andalib I. Advances in endoscopic resection: a review of endoscopic submucosal dissection, endoscopic full thickness resection and submucosal tunneling endoscopic resection. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2022;7:19.

# Объемная компрессионная осциллометрия. Возможности применения метода для ранней диагностики артериальной гипертензии у лиц молодого возраста (обзор литературы)

Е.Г. Близнюк, А.А. Котова, О.А. Пивоварова, Д.А. Куликов

## Volumetric compression oscillometry. Possibility of using the method for early diagnosis of arterial hypertension in young people (literature review)

E.G. Bliznyuk, A.A. Kotova, O.A. Pivovarova, D.A. Kulikov

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Государственный университет просвещения», г. Москва

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, объемная компрессионная осциллометрия, системная гемодинамика, молодой возраст

### Резюме

Объемная компрессионная осциллометрия. Возможности применения метода для ранней диагностики артериальной гипертензии у лиц молодого возраста (обзор литературы)

Е.Г. Близнюк, А.А. Котова, О.А. Пивоварова, Д.А. Куликов

Были изучены источники литературы, отражающие возможности применения метода объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) для ранней диагностики артериальной гипертензии (АГ) у лиц молодого возраста с целью выявления ранних признаков изменения системной гемодинамики (СГД). Анализ литературных источников еще раз доказал актуальность изучения не только патогенеза АГ, но и методов ранней диагностики и разработки профилактических мероприятий для снижения риска развития АГ. При этом исследователи подчеркивают наибольшую эффективность профилактики и лечения АГ на ранних этапах ее становления. Этот период развития АГ чаще всего совпадает с молодым возрастом человека, когда в силу неявной выраженности симптомов и редких прохождений профилактических осмотров, пропускаются те патологические изменения СГД, на фоне которых в последующем может развиваться АГ. Измерение артериального давления (АД) обычным тонометром, практикуемое в лечебных учреждениях при осмотрах пациентов, позволяет только зафиксировать значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), но не даёт никаких дополнительных данных о параметрах СГД. Анализ литературных источников позволил сделать вывод о больших потенциальных возможностях метода ОКО для выявления изменений параметров СГД уже на ранних этапах развития АГ, о влиянии факторов риска на СГД. Особую ак-

*Близнюк Елена Геннадиевна* – ассистент кафедры фундаментальных медицинских дисциплин медицинского факультета ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», 141014, Московская область, г. Мытищи, ул. Веры Волошиной, д. 24; e-mail: elgen19@mail.ru (основное контактное лицо)

*Котова Алевтина Анатольевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии медицинского факультета ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», 141014, Московская область, г. Мытищи, ул. Веры Волошиной, д. 24; e-mail: akotova2004@mail.ru

*Куликов Дмитрий Александрович* – доктор медицинских наук, доцент кафедры фундаментальных медицинских дисциплин медицинского факультета ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», 141014, Московская область, г. Мытищи, ул. Веры Волошиной, д. 24; e-mail: da.kulikov@guppros.ru

*Пивоварова Оксана Анатольевна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии медицинского факультета ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», г. Мытищи, 141014, Московская область, г. Мытищи, ул. Веры Волошиной, д. 24. e-mail: oa.pivovarova@guppros.ru



туальность мы видим в применении данного метода при проведении скрининга среди молодых людей, что позволит по объективным данным выявить группу риска развития АГ и путем проведения профилактических мероприятий снизить риск развития АГ в будущем.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, объемная компрессионная осциллометрия, системная гемодинамика, молодой возраст

## Abstract

### Volumetric compression oscillometry. Possibility of using the method for early diagnosis of arterial hypertension in young people (literature review)

*E.G. Bliznyuk, A.A. Kotova, O.A. Pivovarova, D.A. Kulikov*

Literature sources reflecting the possibilities of using the volume compression oscillometry (VCO) method for the early diagnosis of arterial hypertension (AH) in young people were studied in order to identify early signs of changes in systemic hemodynamics (SHD). Analysis of literature sources once again proved the relevance of studying not only the pathogenesis of hypertension, but also methods of early diagnosis and development of preventive measures to reduce the risk of developing hypertension. At the same time, researchers emphasize the greatest effectiveness of prevention and treatment of hypertension in the early stages of its development. This period of development of hypertension most often coincides with a person's young age, when, due to the implicit severity of symptoms and rare preventive examinations, those pathological changes in the SHD, against the background of which hypertension may subsequently develop, are missed. Measuring blood pressure (BP) with a conventional tonometer, practiced in medical institutions during examinations of patients, only allows one to record the values of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), but does not provide any additional data on the parameters of the SBP. Analysis of literature sources allowed us to conclude that the VCO method has great potential for identifying changes in SHD parameters already at the early stages of the development of hypertension, and about the influence of risk factors on SHD. We see particular relevance in the use of this method when conducting screening among young people, which will allow, based on objective data, to identify a group at risk for developing hypertension and, through preventive measures, reduce the risk of developing hypertension in the future.

Key words: arterial hypertension, volumetric compression oscillometry, systemic hemodynamics, young age

Артериальная гипертензия является социально-значимой проблемой как в России, так и во всем мире, что связано с ее большой распространенностью, высоким риском развития тяжелых осложнений и ведущей ролью социальных факторов в этиологии этого синдрома [1, 2]. Анализ литературных источников еще раз доказал актуальность изучения не только патогенеза АГ, но и методов ранней диагностики и разработки профилактических мероприятий для снижения риска развития АГ [1, 2]. При этом исследователи подчеркивают наибольшую эффективность профилактики и лечения АГ на ранних этапах ее становления [3]. Измерение артериального давления (АД) обычным тонометром, практикуемое в лечебных учреждениях при осмотрах пациентов, позволяет только зафиксировать значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), но не даёт никаких дополнительных данных о параметрах системной гемодинамики (СГД). Нами были изучены источники литературы, отражающие возможности применения метода объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) для ранней диагностики артериальной гипертензии (АГ) у лиц молодого возраста с целью выявления ранних признаков изменения СГД.

Обращаясь к истории вопроса о измерении АД, следует выделить несколько этапов. Первые экс-

перименты по изучению АД относятся к 1733 году и осуществлялись на животных прямым способом, с помощью введения в какую-либо артерию канюли, соединенной со стеклянной трубкой (St. Hales, T. Yong). 100 лет спустя для прямого измерения АД у животного вместо стеклянной трубки был применен ртутный манометр (J.L. Poiseuille), а в 1847 г. С. Ludwig, впервые осуществил запись пульсирующей кривой артериального давления (сфигмограмму), соединивдвигающийся барабан с манометром, и назвал свой прибор кимографом [4].

Впервые измерение АД у человека было осуществлено в 1856 хирургом Faivre во время операции по ампутации бедра путем соединения бедренной артерии со ртутным манометром. С тех пор принцип измерения АД прямым методом, по сути, остался прежним, но используются различные варианты манометров (ртутные, тензометрические, индукционные, емкостные). Прямые методы измерения АД широко используются в кардиохирургии и физиологии, при измерении давления в полостях сердца и центральных сосудах [4].

В XIX веке параллельно с развитием прямых методов измерения АД появляются исследования, направленные на разработку неинвазивной техники. В 1855 году К. Vierordt предложил измерять внешнее давление, которое надо приложить к артерии

для прекращения ее пульсации, используя сфигмограф. Работы К. Vierordt были продолжены J.E. Marey, которому в 1876 г. удалось создать прибор (плетизмограф), позволявший непрямым методом определять систолическое и диастолическое АД и регистрировать показатели графическим способом [4, 5]. Затем данный метод получил название осциллометрического (осциллометрия – метод измерения параметров колебательных процессов с использованием средств визуализации), однако он первоначально не получил широкого распространения в клинике ввиду сложности его реализации.

Исследователи продолжали работать над усовершенствованием неинвазивной техники измерения АД. Предлагалось использовать резервуар с водой, который давил на артерию для прекращения ее пульсаций (S. S. K.R. von Basch). S. Riva-Rocci для измерения АД использовал манжету из нерастяжимого материала, обхватывавшую плечо, в которую был помещен резиновый полый мешок, накачивавшийся воздухом с помощью резиновой груши. Впоследствии G. Gartner создал следующее поколение аппарата для неинвазивного измерения АД, назвав его тонометром. Данным аппаратом можно было измерить только систолическое АД путем пальпации плечевой артерии.

Аускультативный метод, предложенный в 1905 году Коротковым Н.С., позволял проводить измерения систолического и диастолического АД, и в 1962 году метод Н.С. Короткова был рекомендован Всемирной организацией здравоохранения для врачебной практики [4].

В XX веке вновь появились работы, направленные на развитие осциллометрии. Так, Савицкий Н.Н., усовершенствовав методику измерения, создал прибор тахоосциллограф, предложил нормативы и доказал достоверность измерений. Тахоосциллографический метод определения кровяного давления позволяет оптически регистрировать скорость изменений объема сосуда, расположенного под манжетой. Оптическая регистрация отличается высокой чувствительностью [6]. Однако из-за технической громоздкости метод не получил широкого распространения.

Объемная компрессионная осциллометрия – метод, предложенный Дегтяревым В. А. в конце 20 века, который использовался сначала для контроля АД и показателей гемодинамики космонавтов во время полета на станциях «Салют» и «Мир». Аппаратура была разработана специалистами Института медико-биологических проблем (ИМБП) и Института авиационной и космической медицины (ЦНИИАКМ, в настоящее время ГНИИИ МО РФ) на основе идей и методов Н.Н. Савицкого и стала революционной. Технические решения космических приборов легли в основу разработки и производства медицинского оборудования широкого назначения, предпринятых ООО «Глобус» с непосредственным участием группы специалистов ИМБП и ЦНИИАКМ. С 2000 года после проведения серии клинических испыта-

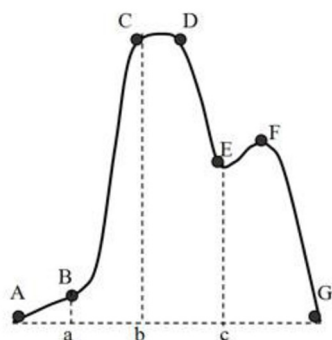
ний первый отечественный прибор такого класса «АПКО-8-РИЦ» начинает внедряться в клиническую и амбулаторную практику. В настоящее время используется более совершенное устройство того же назначения КАП ЦГосм-«Глобус» [3]. Прибор компактен и удобен в использовании, при этом сохраняет точность измерений и по своим возможностям соответствует кабинету функциональной диагностики с регистрацией основных показателей центральной гемодинамики [7, 8].

Определение показателей СГД основано на оценке нарастающего давления в манжете, которое регистрируется одновременно с осциллометрической кривой артериального пульса. Достоинством объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) является возможность одновременного определения 18 показателей системы кровообращения, включая артериальное и венозное давление, выброс крови, жесткость стенок аорты, податливость сосудистой системы, периферическое сопротивление артерий [7]. Это позволяет при правильной интерпретации более точно понимать процессы формирования АГ, индивидуальные для каждого пациента. Так, например, Савицкий Н.Н. считает показатель среднего гемодинамического давления основным для диагностирования скрытой гипертонии. По его мнению, если данный показатель выше 88 мм рт.ст. при нормальных значениях САД и ДАД, можно говорить о скрытой гипертонии [6]. На данный показатель следует обращать внимание на профилактических осмотрах молодых людей с целью выявления начальных процессов развития АГ и предложения превентивных мер [3, 8]. Определение важнейших показателей СГД – минутного объема (МО) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) с выявлением изменений по этим параметрам, способствует правильному подбору лекарственной терапии. Например, если причиной повышения АД является повышение минутного объема, то такому пациенту нужны лекарства, снижающие минутный объем и не действующие на периферическое сопротивление и, соответственно, наоборот. Назначение лекарственных средств с учетом показателей СГД способствует повышению эффективности лечения [7].

Говоря о физиологии кровообращения, для изучения насосной (механической) функции сердца используется сфигмография, позволяющая записать и исследовать кривые центрального пульса, которые записывают над крупными сосудами, расположенными близко к сердцу (рис. 1).

На схеме (рис. 1) отдельной пульсовой волны различают следующие участки:

- **участок АВ** соответствует изометрическим сокращением левого желудочка.
- **участок ВС** (анакрота) соответствует фазе быстрого изгнания и поступления крови в артерии из левого желудочка, что приводит к увеличению давления в них;
- **участок CD** отражает примерное равенство



**Рис. 1. Схема отдельной пульсовой волны сфигмограммы**

между притоком крови в магистральные артерии и ее оттоком в периферические сосуды;

- **участок DE** (катакрота) соответствует фазе медленного изгнания, когда отток крови из растянутых эластических артерий начинает преобладать над притоком;

- **точка E** (зубец E, инцизура) соответствует окончанию систолы левого желудочка, когда давление в желудочке становится ниже, чем в аорте. В этот момент происходит заполнение карманов аортального клапана. Точка E инцизуры соответствует полному закрытию аортального клапана;

- **участок EF** соответствует отражению гидравлической волны от замкнутого аортального клапана;

- **участок FG** соответствует равномерному оттоку крови из центральных артерий в периферические сосуды во время диастолы [5, 7].

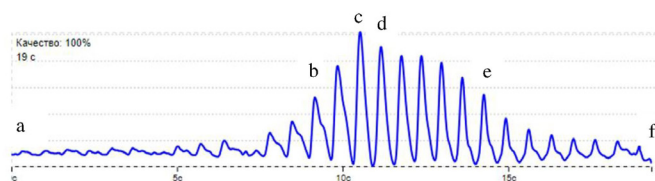
В отличие от сфигмограммы, объемная компрессионная осциллограмма состоит из описанных выше пульсовых волн крупной артерии, зарегистрированных при нарастающем давлении в манжете. От величины давления в манжете количественно зависят изменения объема тканей под ней. Соединенный с манжетой прибор в условиях нарастания давления в манжете будет писать кривую пульсовых изменений объема тканей, расположенных под манжетой. Амплитуда каждой пульсовой волны на осциллометрической кривой пропорциональна изменяющейся площади просвета исследуемого сосуда за каждый полный цикл сердечного сокращения [5, 7].

На рис. 2 представлена осциллограмма, полученная при использовании метода ОКО.

На данной осциллограмме мы видим следующие определяемые точки и участки, которые можем интерпретировать следующим образом:

- **участок a-b** соответствует началу набора давления в манжете, когда за счет сжатия участка плеча пациента, пульсовые волны исследуемого сосуда практически прямолинейно увеличиваются по амплитуде исключительно за счет повышения давления в манжете;

- **точка b** соответствует ДАД, при этом давлени-



**Рис. 2. Объемная компрессионная осциллограмма плечевой артерии**

ние в манжете становится равным ДАД и затем, при продолжающейся компрессии начинает его превосходить при каждом сокращении сердца, уменьшая просвет артерии во время диастолы;

- **участок b-c** соответствует моменту, когда давление в манжете начинает препятствовать полному раскрытию сосуда до первоначальных размеров в фазе диастолы и его просвет начинает уменьшаться. Однако при каждой очередной систоле давление в артерии вновь становится выше давления в манжете и просвет артерии полностью восстанавливается до его прежних размеров. На этом участке увеличивается амплитуда осцилляций, что объясняется разницей между площадью просвета сосуда в диастолу (уменьшение просвета) и систолу (скачкообразное увеличение просвета);

- **точка c** соответствует среднему гемодинамическому давлению (АД ср), когда артерия в конце фазы диастолы под действием манжеты начинает закрываться. В этот момент площадь просвета сосуда равна нулю. В начале следующей систолы, с приходом новой порции крови, сосуд раскрывается до прежней своей величины;

- **точка d** соответствует боковому артериальному давлению (АД бок) и находится на последней максимальной осцилляции. В этот момент давление в манжете меньше АД бок;

- **участок d-e** соответствует дальнейшему росту давления в манжете, амплитуда волн начинает уменьшаться из-за препятствия давления в манжете полному раскрытию сосуда в фазе систолы, при этом разница между площадью просвета сосуда в систолу и диастолу начинает уменьшаться;

- **участок e-f** соответствует моменту, когда давление в манжете превышает систолическое, просвет артерии закрыт. При этом **точка e** (последний наиболее выраженный зубец перед резким падением амплитуды осцилляций) соответствует САД [5, 7].

Благодаря компьютерной программе определяются 4 основные точки, соответствующие 4 видам АД: САД, ДАД, АДср. и АДбок.

Кроме того, ОКО позволяет измерять сердечный выброс (СВ), ударный объем сердца (УО), а также

получать расчетные показатели: сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), и общее периферическое сосудистое сопротивление ОПСС [5]. Таким образом, информация, полученная с помощью данного прибора, позволяет сделать качественное заключение о состоянии и работе сердца и артериальных сосудов, получить полный спектр цифр АД и самых важных показателей СГД [5, 7, 9, 10].

Клинические испытания ОКО, проведенные с целью сравнения точности показателей сердечного выброса, измеренного инвазивного метода (классическая технология транспульмональной термодилуции) и рассчитанного посредством ОКО (участвовало 200 пациентов) показали хорошую сходимость результатов [5].

Авторы отмечают такие достоинства ОКО, как простота использования метода, безопасность и отсутствие дополнительных датчиков и расходных материалов [5, 7, 8, 10]. Согласно американским исследователям, измерение АД с помощью осциллометрии стало «клиническим стандартом» для использования в медицинских учреждениях, на дому и общественных местах. Оно не требует долгого обучения и периодической повторной сертификации техники [11]. Эти особенности метода позволяют учреждениям первичного звена здравоохранения проводить у пациентов комплексное исследование системы кровообращения и передавать данные для консультации в профильные медицинские учреждения [7, 8]. Большие перспективы ОКО представляет для ранней диагностики нарушений в системе кровообращения и профилактики их осложнений. Так, представлены результаты проведения скрининговых исследований (участвовало 580 человек), в которых было выявлено значительное число лиц, находящихся в зоне высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [7].

*Таким образом, по мнению исследователей, метод ОКО можно использовать для различных целей:*

1. Профилактика развития АГ. Скрининг населения (например, молодых людей) позволит по данным ОКО объективно выделить группу риска развития АГ. Выявленные путем анамнеза факторы образа жизни, способствующие развитию АГ (курение, нарушения в питании, недостаток сна, стрессовые ситуации, повышенная тревожность) с последующей работой по их устранению поможет предотвратить развитие АГ [3, 12].

2. Определение степени тяжести АГ по измеренному АДср, которое является наиболее стабильным показателем АД [6].

3. Определение гемодинамических вариантов АГ. Знание варианта формирования повышения АД у конкретного пациента, позволяет правильно подобрать гипотензивные препараты, причем, индивидуально подходящие каждому конкретному пациенту, фактически, это персонализированная медицина в действии. Часто врач руководствует-

ся клиническими рекомендациями и собственным опытом применения того или иного антигипертензивного препарата. И самый типичный случай такого подхода к подбору терапии является то, что пациент вообще перестает принимать гипотензивные препараты, считая, что они не помогают [3, 5, 7, 9, 13].

4. Определение объективных причин и механизмов возникновения вегетосудистой дистонии (ВСД) центрального генеза. ВСД может быть обусловлена дистонией крупных артерий, артериол, дисрегуляцией работы сердца или комбинацией этих трех патогенетических звеньев. Возможность объективизации ВСД позволяет назначить соответствующую терапию и дать рекомендации по поведению [12, 13].

5. Выявление причин хронической головной боли (головной боли напряжения (ГБН)). Основываясь на данных осциллометрии, можно с успехом подобрать лечение ГБН, распространенность которой в популяции составляет 78% [14]. И можно с уверенностью сказать, что ОКО может быть методом первого выбора у пациентов с ГБН для выявления и назначения терапии в силу своей безвредности и доказанной эффективности.

6. Выявление скрытой гипертонической болезни (ГБ) по Савицкому Н.Н. Под этим термином автор понимал наличие жалоб, присущих ГБ (головная боль, мелькание мушек перед глазами, метеочувствительность) при нормальных значениях САД и ДАД. Метод ОКО позволяет выявить скрытую ГБ и вовремя назначить терапию [6, 10].

7. Выявление гемодинамических причин головокружения с назначением адекватного патогенетического лечения [10, 12].

8. Возможность предсказания развития инсульта, как ишемического, так и геморрагического при регулярном (1 раз в месяц или реже в зависимости от состояния пациента) наблюдении за показателями СГД методом ОКО [7, 10, 12, 13].

Анализ литературных источников позволил сделать вывод о больших потенциальных возможностях метода ОКО для выявления причин развития АГ, относящейся к социально значимым заболеваниям в РФ [1, 2, 8, 10, 13]. Особую актуальность мы видим в применении данного метода при проведении скрининга среди молодых людей, что позволит по объективным данным выявить группу риска развития АГ и путем проведения профилактических мероприятий снизить риск развития АГ.

### Литература

1. Бойцов, С. А. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев и др. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 4: 4-14. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
2. Кобалава Ж. А. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Ж. А. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода, Е. В. Шляхто. Российский кардиологический журнал. 2020; 3: 149-218. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
3. Горенков, Р.В. Исследование системной гемодинамики методом

- объемной компрессионной осциллометрии у лиц молодого возраста. Р. В. Горенков, О. Ю. Александрова, М. А. Якушин, Т. П. Васильева и др. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021; 10 (2):10-14. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2S-10-14>
4. Цырлин, В.А. История измерения артериального давления: от Хейлса до наших дней. В. А. Цырлин, М. Г. Плисс, Н. В. Кузьменко. *Артериальная гипертензия*. 2016; 22(2): 144-152. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-2-144-152>
5. Мазурок, В.А. Объемно-компрессионная осциллометрия для оценки гемодинамики у взрослых с некоррегированными врожденными пороками сердца и легочной артериальной гипертензией. В. А. Мазурок, А.П. Нургалеева, А.Е. Баутин, Р.Е. Ржеутская и др. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (6):58-67. DOI: 10.17116/anaesthesiology202206158
6. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. *Акад. мед. наук СССР. – 3-е изд., испр. и доп. – Ленинград: Медицина. Ленингр. отделение, 1974. 312 с.*
7. Дегтярев, В.А. Возможности комплексного исследования системы кровообращения в первичном звене здравоохранения методом объемной компрессионной осциллометрии. В. А. Дегтярев. *Терапия*. 2015; (1):13-18. <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31354>
8. Шидловская С.А. Опыт применения объемной компрессионной осциллометрии у пациентов с артериальной гипертензией. С. А. Шидловская, А. Б. Дедебаева, В. А. Дегтярев, П. Ш. Чумахидзе и др. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 8 (2):33-37. DOI: 10.17116/kardi20158233-37
9. Киряков В.С. Мониторинг сердечного выброса методом объемно-компрессионной осциллометрии. В. С. Киряков. *Международная молодежная научная конференция, посвященная 65-летию основания Физико-технологического института: тезисы докладов (Екатеринбург, 21-25 апреля 2014 г.)*. Екатеринбург: УрФУ, 2014; 226-227. [https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/87201/1/fti\\_2014\\_167.pdf](https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/87201/1/fti_2014_167.pdf)
10. Овсянникова, В. В. Метод объемной компрессионной осциллометрии в оценке жесткости аорты у больных сахарным диабетом. В. В. Овсянникова, Т. М. Черных. *Молодой ученый*. 2015; 21(101):299-303. <https://moluch.ru/archive/101/22953/>
11. Bruce S. Alpert, David Quinn, David Gallick, *Oscillometric blood pressure: a review for clinicians*, *Journal of the American Society of Hypertension*. 2014; 8(12):930-8. doi: 10.1016/j.jash.2014.08.014
12. Тривоженко, А. Б. Оценка состояния центральной гемодинамики методом компрессионной объемной осциллометрии. А. Б. Тривоженко, Ю. В. Семенова, А. А. Ширяев. *Медицинский алфавит*. 2019; 2(12):18-23. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-12\(387\)-18-23](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-12(387)-18-23)
13. Страхова, Н.В. Возможности метода объемной компрессионной осциллометрии в прогнозировании кардиоваскулярного риска у больных артериальной гипертензией в общей врачебной практике. Н.В. Страхова, А. А. Зуйкова. *Архив внутренней медицины*. 2013; (1):64-68. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-1-64-68>
14. Bendtsen L., Evers S., Linde M., et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache-report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318-1325. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>

# Применение нейромодуляторов при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта (часть 1)

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

## The use of neuromodulators for gastrointestinal disorders (part 1)

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

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** функциональные желудочно-кишечные расстройства, нейромодуляторы центрального действия, антидепрессанты, нейролептики, нарушения взаимодействия кишечника и мозга, хроническая абдоминальная боль

### Резюме

#### Применение нейромодуляторов при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта (часть 1)

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

Нейромодуляторы центрального действия (антидепрессанты, нейролептики и другие группы препаратов, воздействующие на центральную нервную систему) все чаще используются для лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ), рассматриваемых как нарушения взаимодействия кишечника и мозга. Однако имеющиеся рекомендации их использования при этих состояниях фрагментированы, имеют низкий уровень доказательности и требуют дальнейшей структуризации с учетом их фармакологических свойств, влияния на сенсомоторную функцию желудочно-кишечного тракта при функциональной патологии.

Общие рекомендации включают в себя назначение минимальных или средне терапевтических доз трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, имеющих наибольшую доказательную базу эффективности терапии хронической абдоминальной боли. Также рекомендуется использование комбинированной терапии с добавлением кветиапина, арипипразола, препаратов- $\alpha 2$   $\delta$  лиганд буспирона при неэффективности монотерапии или развитии побочных реакций на повышение дозы препаратов первой линии. Для достижения стойкой ремиссии и профилактики рецидива курс терапии рекомендуется принимать в течение 6-12 месяцев, что требует эффективных коммуникативных навыков для соблюдения режима лечения пациентом, а также для оптимизации отношений между пациентом и лечащим врачом.

**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», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. [kliar3@yandex.ru](mailto:kliar3@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**Кривой Валерий Валентинович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: [valeriy-krivoi@mail.ru](mailto:valeriy-krivoi@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», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. [irinasim7@yandex.ru](mailto:irinasim7@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**Цапьяк Татьяна Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: [tsapyak69@mail.ru](mailto:tsapyak69@mail.ru)

Ключевые слова: функциональные желудочно-кишечные расстройства, нейромодуляторы центрального действия, антидепрессанты, нейролептики, нарушения взаимодействия кишечника и мозга, хроническая абдоминальная боль

## Abstract

### The use of neuromodulators for gastrointestinal disorders (part 1)

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

Centrally acting neuromodulators (antidepressants, antipsychotics and other groups of drugs that act on the central nervous system) are increasingly used to treat functional gastrointestinal disorders, considered as disorders of the interaction between the intestine and the brain. However, the existing recommendations for their use in these conditions are fragmented, have a low level of evidence and require further structuring taking into account their pharmacological properties and the effect on the sensorimotor function of the gastrointestinal tract during functional pathology.

General recommendations include the prescription of minimal or moderate therapeutic doses of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors, which have the greatest evidence base for the effectiveness of treatment of chronic abdominal pain. It is also recommended to use combination therapy with the addition of quetiapine, aripiprazole, drugs –  $\alpha 2 \delta$  ligand buspirone in case of ineffectiveness of monotherapy or the development of adverse reactions to increasing the dose of first-line drugs. To achieve durable remission and prevent relapse, a course of therapy is recommended over a period of 6-12 months, which requires effective communication skills to ensure patient compliance with treatment, as well as to optimize the relationship between the patient and the treating physician.

Key words: functional gastrointestinal disorders, centrally acting neuromodulators, antidepressants, antipsychotics, disorders of gut-brain interaction, chronic abdominal pain

Нейромодуляторы центрального действия (антидепрессанты, нейролептики и препараты других групп, воздействующие на центральную нервную систему) все чаще используются в терапии функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ), рассматриваемых как нарушения взаимодействия кишечника и мозга. Однако имеющиеся рекомендации, касающиеся их применения при ФЗ ЖКТ, фрагментированы, опираются на ограниченную доказательную базу и требуют структуризации с учетом фармакологических свойств отдельных лекарственных групп и особенностей влияния на сенсомоторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Как следствие, требуется систематизация результатов исследований эффективности и безопасности фармакотерапии ФЗ ЖКТ, акцентированной на центральной нервной системе (ЦНС), занимающей ключевую роль в коррекции нарушений взаимодействия оси кишечника и мозга (двунаправленной нейрогуморальной связи между ЖКТ и ЦНС), характеризующихся сочетанием нарушений моторики, висцеральной гиперчувствительности, изменения функции слизистой оболочки, иммунной системы, микробиоты кишечника и активности ЦНС.

Тесное взаимодействие ЦНС и ЖКТ обусловлено общим эмбриологическим развитием нейротрансмиттеров и рецепторов норадренергической, серотонинергической и дофаминергической нейромедиаторных систем из нервного гребня, дифференцирующегося в головной и спинной мозг с транслокацией ганглиев в энтодерму, формирующую нервную систему ЖКТ. Поэтому клинические эффекты активации данных систем зависят от их локализа-

ции. К примеру, повышение уровня серотонина в ЦНС может оказывать терапевтический эффект при депрессивных состояниях, параллельно, стимулируя, моторику ЖКТ, в частности, кишечника, приводя к появлению диареи.

Но ограниченность клинических данных об эффективности нейромодуляторов в целом и антидепрессантов в частности у пациентов с ФЗ ЖКТ с одной стороны ведет к недостаточному освещению их значения в клинических рекомендациях, с другой – к стигматизации данной фармакологической группы, вызывая настороженность у пациентов, неохотно соглашающихся принимать «антидепрессанты» при функциональной патологии ЖКТ [1, 2]. Аналогично, врачи, имеющие недостаточный опыт их применения, прописывают препараты исключительно для коррекции сопутствующих психиатрических заболеваний или нивелирования воздействия стрессовых ситуации на пациента.

Поскольку использование общепринятой терминологии значительно ограничивает их использование, в соответствии с клиническими рекомендациями Римского консенсуса, учетом мультифокального терапевтического эффекта, для повышения комплаенса пациентов, был предложен термин *нейромодуляторы «кишечно-мозгового центра»*, включающий в себя препараты преимущественно центрального действия (антидепрессанты, антипсихотики и другие препараты центрального действия, например буспирон) и периферического (серотонинергические препарат, блокаторы хлоридных каналов,  $\alpha 2 \delta$  (дельта)-лиганд) действия [2].

Механизм действия антидепрессантов основан на «моноаминной гипотезе», согласно которой де-

прессия возникает в результате дефицита одного или нескольких из трех моноаминов: серотонина (5-гидрокситриптамина [5-НТ]), норадреналина (НА) и, в меньшей степени, дофамина в различных нейронных цепях мозга, независимо от компенсаторной активации их постсинаптических рецепторов. Согласно её постулатам, воздействие антидепрессантов реализуется через быстрое усиление синаптического действия моноаминов с последующим медленным адаптивным подавлением и/или десенсибилизацией постсинаптических моноаминовых рецепторов. Аналогичные механизмы действия лежат и в основе анксиолитических эффектов антидепрессантов, повышающих активность моноаминов посредством блокады их пресинаптических переносчиков, обеспечивающих их обратный захват в пресинаптический нейрон. В то же время неселективная активация моноаминергической нейротрансмиссии, приводящая к быстрой стимуляции пре- и постсинаптических рецепторов в ЦНС, также может вызывать и центрально/вегетативно-опосредованные побочные реакции. Следствием такой активации 5-НТ нейротрансмиссии становится повышенная возбудимость, тревожность, бессонница и сексуальная дисфункция (стимуляция рецепторов 5-НТ<sub>2A</sub> и 5-НТ<sub>2C</sub> в различных участках ЦНС), а также тошнота и рвота (стимуляция 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов ствола мозга). Стимуляция НА-рецепторов вызывает побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, включая изменения частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления, а также мышечной активности/возбуждения миокарда. Большинство таких побочных реакций, за исключением сексуальной дисфункции, обычно разрешается относительно быстро. К тому же, учитывая, что при лечении ФЗ ЖКТ антидепрессанты, особенно трициклические (ТЦА), используются, как правило, в гораздо меньших, чем при терапии тревожных или аффективных расстройствах, дозах, риск развития побочных реакций, как правило, невелик (рис. 1.) [3, 4].

Фармакологические свойства, обуславливающие антидепрессивное действие препаратов, определяют и их анальгезирующее действие на ось мозги-кишечник, являющуюся биологической основой восприятия висцеральной боли [1]. Благодаря моноаминергическому эффекту, антидепрессанты, воздействуя одновременно на эмоциональные и когнитивные связи, тесно переплетенные с центрами восприятия боли, могут влиять на активность участков мозга, связанных с её восприятием. Это объясняет глубокую психологическую модуляцию переживания боли, особенно у больных ФЗ ЖКТ с сопутствующими расстройствами настроения или тревожными расстройствами. Параллельно, они воздействуют на сложные механизмы передачи боли путем модуляции афферентных сигналов от ядер ствола мозга к дорсальным рогам спинного мозга на уровне первого синапса через нисходящие пути (периаквадуктальное серое вещество, ядра

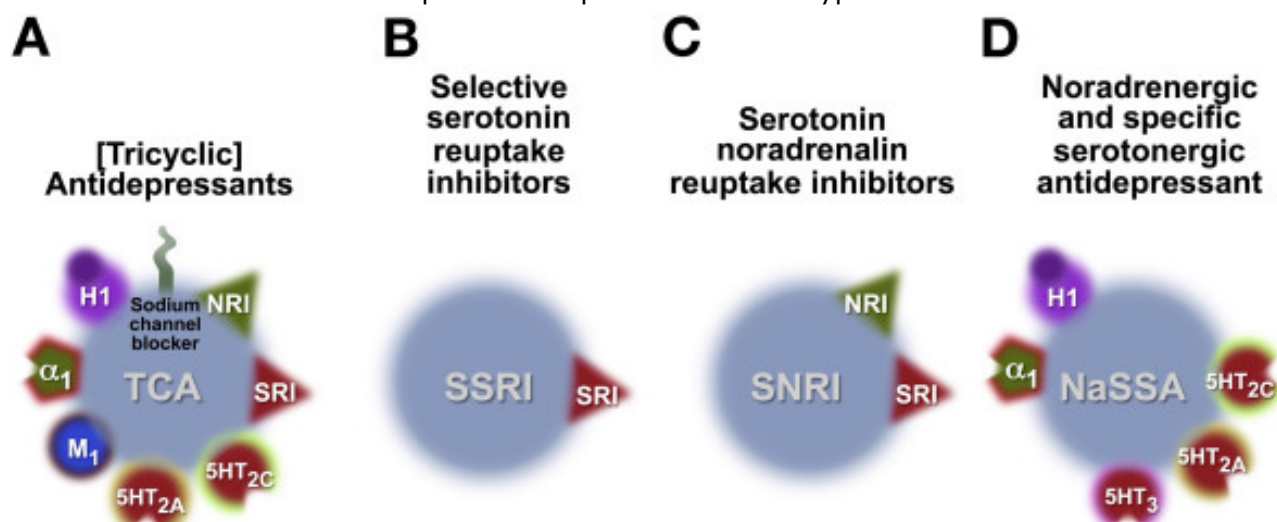
шва, голубое пятно и дорзолатеральную вентральную часть продолговатого мозга), контролируемые расположенными выше областями мозга, включая миндалевидное тело и переднюю перигенальную поясную кору. Терапевтическое воздействие нейромодуляторов на данные процессы реализуется путем модуляции возбуждения в этих путях через опиоидергические, норадренергические и серотонинергические рецепторы [4, 5, 6].

Дополнительно фармакологические эффекты антидепрессантов у больных ФЗ ЖКТ реализуются через нейропластичность нервной системы после потери корковых нейронов под воздействием хронической боли, травм и психических заболеваний и нейрогенеза (возобновления роста) нейронов на фоне терапии. Результаты последних исследований пластичности нейронов ЦНС и их способности к новому росту, привели к пересмотру предыдущей концепции формирования нервных клеток при рождении с их последующей гибелью вследствие сосудистых катастроф, сопровождающихся гипоксией головного мозга (ишемический инсульт). К примеру, гибель клеток головного мозга в гиппокампе после тяжелой психологической травмы может сопровождаться возникновением посттравматических стрессовых расстройств или хронической боли, а посттравматическое снижение плотности коры в поясной извилине, участвующей в регуляции эмоций и боли, оказывает влияние на эффективность терапии хронической абдоминальной боли при СРК и хроническом панкреатите. В этой ситуации прием антидепрессантов и психотерапия, ведущие к повышению уровня нейротрофических медиаторов головного мозга, способен стимулировать рост предшественников нейронов в поврежденных областях, а их эффективность купирования проявлений депрессии и профилактики её рецидивов прямо коррелирует с длительностью курса терапии.

Данное наблюдение объясняет, почему назначение антидепрессантов не только уменьшает выраженность жалоб, но и сопровождается отсроченным эффектом в виде «перепрограммирования» мозга, приближая его к преморбидному состоянию.

Помимо центральных эффектов, антидепрессанты при функциональной патологии, усиливая серотонинергическую и норадренергическую нейротрансмиссию с периферическим нейрогенезом, способны оказывать разностороннее воздействие на ЖКТ. Именно данные их свойства в комбинации с анальгезирующим действием, проявляющимися независимо от антидепрессивного и анксиолитического эффектов, обосновывают назначение amitriptилина у пациентов с ФЗ ЖКТ и другими соматическими состояниями, сопровождающимися хронической болью, независимо от наличия сопутствующих расстройств настроения или тревожных расстройств [5].





**Рис. 1. Фармакологические свойства важнейших классов антидепрессантов: селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС); селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина (СИОЗН); ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН); рецептор 5-гидрокситриптамина (серотонина) (5-НТ); мускариновые ацетилхолиновые рецепторы (М); гистаминовые рецепторы (Н); Рецепторы  $\alpha$ -норадреналина ( $\alpha$ ).**

## Антидепрессанты

### Трициклические антидепрессанты

Способность избирательно ингибировать обратный захват 5-НТ и НА является отличительной особенностью ТЦА, которая, в первую очередь, обуславливает их антидепрессивные и анальгетические свойства [3, 4].

Вследствие такого сочетанного действия ТЦА обладают более выраженным анальгетическим эффектом, по сравнению с другими классами антидепрессантов, например селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), влияющими только на одну моноаминовую систему. Однако оно обуславливает и больший риск развития потенциальных побочных реакций, вызванным усилением нейротрансмиссии 5-НТ и НА. Большинство ТЦА обладают дополнительным сродством к рецепторам [3], которое может на примере антагонизма к 5-НТ<sub>2A</sub> и 5-НТ<sub>2C</sub> рецепторам как потенцировать их антидепрессивные и/или анальгетические свойства, так и формировать профиль побочных реакций. Примером последних являются антагонизм к 1-мускариновым рецепторам (вызывает классические антихолинергические побочные реакции, включая сухость во рту, запор, сонливость и нечеткость зрения), антагонизм к  $\alpha_1$ -адренергическим рецепторам (приводит к головокружению, сонливости и ортостатической гипотензии) и антагонизм к 1(H1) рецепторам гистамина (приводит к увеличению массы тела, особенно в сочетании с антагонизмом к 5-НТ<sub>2C</sub> рецепторам, а также сонливости). К тому же, большинство ТЦА обладают слабовыраженной способностью блокировать натриевые каналы, повышая риск развития аритмий, ком или судорог при передозировке, что ограничивает их применение при блокаде ножек пучка Гиса или удлинении интервала QT.

Тем не менее, в контексте терапии ФЗ ЖКТ, некоторые побочные реакции могут оказывать положительное влияние на клиническую картину, например, антихолинергически обусловленное замедление транзита по ЖКТ у пациентов с СРК с диареей, а также повышение аппетита и увеличение массы тела у больных функциональной диспепсией (ФД) с чувством раннего насыщения и снижением индекса массы тела [3].

### Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗС характеризуются избирательной блокадой пресинаптического переносчика 5-НТ, тем самым усиливая нейротрансмиссию 5-НТ. Их первичное серотонинергическое, без норадренергического, действие обуславливает преимущественно эффективность терапии тревожных, обсессивно-компульсивных расстройств и расстройств поведения, связанных с фобией, а не хронической абдоминальной боли. Входящие в этот класс препараты (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, циталопрам), помимо общей способности ингибировать обратный захват 5-НТ, в отдельности обладают различными вторичными фармакологическими свойствами, включая антагонизм 5-НТ<sub>2C</sub> у флуоксетина и слабое антихолинергическое действие у пароксетина. Однако их клиническое значение остается спорным, особенно при довольно низких дозах, обычно используемых для лечения ФЗ ЖКТ [3].

### Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Как и ТЦА, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗН) в первую очередь блокируют обратный захват 5-НТ и

НА, тем самым усиливая нейротрансмиссию 5-НТ и НА. Опять же, как и у ТЦА, у препаратов этого класса степень ингибирования обратного захвата, серотонинергическая и норадренергическая активность несколько разнятся между собой [3].

Венлафаксин имеет выраженный эффект ингибирования обратного захвата НА только в дозировке 225 мг и более. Дулоксетин, обладая выраженным, примерно одинаковым сродством к транспортерам 5-НТ и НА, действует как полноценный СИОЗН даже в более низких дозах, а милнаципран более выражено ингибирует обратный захват НА, чем 5-НТ. Эти препараты в значительной степени лишены сродства к другим рецепторам [3], следовательно, имеют более лучший профиль безопасности по сравнению с ТЦА, сохраняя при этом свои анальгетические свойства, что позволяет рассматривать их в качестве оптимального варианта терапии состояний, сопровождающихся хронической функциональной болью, включая нейропатическую боль и функциональные соматические синдромы, например фибромиалгию [5], часто сочетающиеся с ФЗ ЖКТ. Однако они так же могут приводить к развитию побочных реакций, связанных с усилением нейротрансмиссии 5-НТ и НА, наиболее частыми среди которых являются артериальная гипертензия на фоне приема венлафаксина и тошнота при приеме дулоксетина.

### **Норадренергические и специфические серотонинергические (тетрациклические) антидепрессанты**

Миртазапин и его предшественник миансерин, являясь прототипами антидепрессантов этого класса, усиливают нейротрансмиссию как 5-НТ, так и НА, блокируя не их насосы обратного захвата, а соответствующие пресинаптические  $\alpha$ -норадренергические НА и 5-НТ ауто- и гетерорецепторы на нейронах, действующих как ингибиторы высвобождения НА и 5-НТ.

Кроме того, как и некоторые ТЦА, они обладают антагонизмом в отношении 5-НТ<sub>2A</sub> и 5-НТ<sub>2C</sub> рецепторов, что объясняет их дополнительные антидепрессивные свойства, а также лучший профиль безопасности вследствие блокады нежелательной активности рецепторов и усиления передачи 5-НТ. То же самое относится и к их антагонизму в отношении 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов, ведущему к уменьшению числа побочных реакций со стороны ЖКТ в виде тошноты, боли и диареи. Однако, из-за антагонизма к Н<sub>1</sub> и 5-НТ<sub>2C</sub> рецепторам, миртазапин наравне с седативным эффектом, может вызывать усиление аппетита, увеличение массы тела, что так же рассматривается как позитивный момент у части больных ФЗ ЖКТ [3].

**Высокоселективные агонисты 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов (азапироны)** – препараты, включая бу-

спирон и тандоспирон, разработанные как небензодиазепиновые анксиолитики, способные снижать активность центров страха в мозге, сосредоточенных вокруг миндалевидного тела, путем частично-агонистического воздействия на пре- и постсинаптические 5-НТ<sub>1A</sub> рецепторы.

На периферическом уровне сродство к этим рецепторам может оказывать прямое влияние на физиологическую активность ЖКТ, хотя до сих пор остается неясным, какой уровень воздействия препаратов в первую очередь обуславливает их клиническую эффективность при ФЗ ЖКТ [3].

### **Атипичные нейролептики**

Антагонизм к D<sub>2</sub>-рецепторам дофамина является отличительной чертой антипсихотиков этого класса лекарственных средств, обуславливающий как их антипсихотическое действие, так и развитие нежелательных побочных реакций: экстрапирамидных симптомов/тардивной дискинезии, повышения уровня пролактина, аффективных (апатия, ангедония) и когнитивных нарушений. В отличие от типичных нейролептиков, помимо антагонизма к D<sub>2</sub>-рецепторам дофамина, препараты этой группы обладают антагонизмом к 5-НТ<sub>2A</sub> рецепторам (оланзапин, кветиапин), быстрой диссоциацией с D<sub>2</sub>-рецепторами (большинство атипичных нейролептиков), частичным агонизмом к D<sub>2</sub> (амисульприд, (лево)сульпирид) и/или к 5-НТ<sub>1A</sub> (кветиапин) рецепторам.

Диссинергическое действие на 5-НТ<sub>1A</sub> (ингибирование) и 5-НТ<sub>2A</sub> (стимуляция) рецепторы дофаминергических нейронов, уменьшает их блокаду и, следовательно, снижает, хотя и полностью не исключает, частоту и выраженность побочных реакций, включая экстрапирамидные нарушения, дистонические реакции или паркинсонизм. Однако даже атипичные нейролептики полностью их не лишены. Более того, как и у некоторых типичных нейролептиков, благодаря дополнительному антагонизму к рецепторам Н<sub>1</sub>, 5-НТ<sub>2C</sub>,  $\alpha$ -1- и/или  $\alpha$ -2-норадреналина, антихолинергическим свойствам (особенно у оланзапина и, в меньшей степени, у кветиапина), могут развиваться дополнительные побочные реакции в виде повышения аппетита, веса, развития кардиометаболических заболеваний (дислипидемии/сахарного диабета), появления седативного эффекта. И хотя в терапии ФЗ ЖКТ, как правило, назначаются минимально эффективные дозы с ограниченным риском развития побочных реакций, эти препараты, особенно при длительном использовании, следует применять с достаточной осторожностью [3].

Остается открытым вопрос о роли фармакологических механизмов нейролептиков центрального действия в купировании симптомов ФЗ ЖКТ в целом, и тошноты, абдоминальной боли в частности, как при монотерапии, так и в составе augmentationных схем лечения. Теоретически возможно

воздействие как на сложную нейротрансмиссию восходящих и нисходящих болевых путей на уровне дорсальных рогов, так и глубокое влияние на физиологические процессы в кишечнике через сродство к различным рецепторам.

Оланзапин и кветиапин сочетают в себе свойства D2/5-HT<sub>2A</sub> антагонистов, характерные для большинства атипичных нейролептиков, и H<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> и  $\alpha$ 1-антагонистов с антихолинергическим эффектом. Кветиапин и его активный метаболит норкветиапин обладают дополнительными свойствами частичного 5-HT<sub>1A</sub> агониста и ингибитора обратного захвата норадреналина, что может обосновывать его использования при ФЗ ЖКТ. Амисульприд и его предшественник сульпирид, особенно в низких дозах, часто назначаемых при ФЗ ЖКТ, из-за их частичного D<sub>2</sub>-агонизма, напротив, относят к атипичными антипсихотическими препаратами, а не антагонистам дофаминовых рецепторов. Эти препараты не обладают значительным сродством к другим рецепторным системам, что минимизирует риск развития побочных реакций [3].

### **Дельта-лиганды опиоидных рецепторов**

Препараты данного класса, представителями которого являются габапентин и прегабалин, оказывают свое действие посредством блокады субъединицы  $\alpha$ 2 $\delta$  потенциал-чувствительных кальциевых каналов (в основном пресинаптических), что, в свою очередь, приводит к снижению избыточного высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, например глутамата. Данный механизм действия обуславливает не только их противосудорожный эффект, но и может лежать в основе анксиолитических свойств. Поскольку передача сигнала в ноцицептивных путях критически зависит от потенциал-чувствительных кальциевых каналов, эти препараты могут ослаблять активность в чрезмерно возбужденных болевых путях, связывающих рога спинного мозга и головной мозг. Данный механизм, вероятно, лежит в основе их эффективности при нейропатических болях, а также, хотя и в меньшей степени, при функциональных соматических синдромах (фибромиалгии), характеризующихся центральной сенсibilизацией, и, возможно, обуславливает клиническую эффективность при СРК и других ФЗ ЖКТ. Эти препараты классифицируются как периферические нейромодуляторы, однако, на примере прегабалина, в экспериментальной модели боли демонстрируют центральный анальгизирующий эффект, благодаря чему являются многообещающим вариантом лечения ФЗ ЖКТ с преобладанием боли [3, 5].

### **Влияние нейромодуляторов на моторику и чувствительность желудочно-кишечного тракта**

#### *Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин и доксепин)*

ТЦА обладают не только свойствами ингибиторов обратного захвата 5-HT и NA рецепторов, в нескольких исследованиях у них выявлены антимиокардиальные свойства, способные влиять на моторику ЖКТ. Однако дизайн исследований не позволил оценить степень их влияния на активность ЖКТ, а наблюдаемые эффекты могли быть обусловлены ингибированием переносчика серотонина и другими фармакологическими факторами [7]. Отмечено, что прием 25 мг амитриптилина в течение 2-х недель замедлял скорость опорожнения желудка у здоровых добровольцев, [5] в то время как его назначение по 12,5 мг 3 раза в день или прием нортриптилина в суточной дозе до 50 мг в течение 2 недель не сопровождалось аналогичным эффектом [8]. Прием дезипрамина в дозе 50 мг в течение 4 дней у здоровых добровольцев замедлял скорость как ороцекального, так и кишечного транзита. Аналогичным образом, имипрамин и амитриптилин в дозе 12,5 мг 3 раза в день, по данным водородного дыхательного теста с лактулозой, замедляли время ороцекального транзита у здоровых добровольцев [8], а болюсное введение амитриптилина в дозе 80 мг не влияло на растяжимость прямой кишки, но снижало давление в анальном канале. В целом ТЦА замедляют скорость транзита ЖКТ, что во многом связано с их антихолинергическими и норадренэргическими свойствами [5, 9].

Несмотря на ограниченные и противоречивые данные о влиянии ТЦА на висцеральную чувствительность при ФЗ ЖКТ, они часто рекомендуются для коррекции висцеральной гиперчувствительности. Исследование на крысах с использованием трех различных ТЦА показало дозозависимое ослабление передачи сигналов висцеральных афферентных нервов области малого таза, обуславливающих ощущение боли при растяжении толстой кишки. Однако, однократный прием 50 мг амитриптилина у здоровых добровольцев не влиял на чувствительность к баллонному растяжению пищевода или прямой кишки, а повышение дозы до 80 мг не влияло на ректальную чувствительность. Имипрамин в дозах до 75 мг повышал порог появления болевых ощущений в пищеводе за счет увеличения переносимого объема раздуваемого баллона. При этом не исключено, что в основе повышения толерантности к объему принимаемой пищи лежат антихолинергические свойства амитриптилина, поскольку при его приеме в дозе 25 мг в сутки в течение 2 недель изменения толерантности к объему пищи зарегистрировано не было [5]. В контролируемом исследовании у пациентов с некардиальной болью в груди 3-недельный курс терапии 50 мг имипрамина

уменьшал по сравнению с плацебо выраженность симптомов и снижал чувствительность к баллонному растяжению пищевода. В небольшом перекрестном исследовании пациентов с ФД amitриптилин уменьшал выраженность жалоб, но не влиял по данным гастрографии на висцеральную гиперчувствительность, а у пациентов с СРК не изменял показатели восприятия боли при растяжении баллонной прямой кишки, но снижал влияние стресса на вызванную растяжением активность областей мозга, участвующих в висцеральной чувствительности, и при приеме дозы до 50 мг в течение 3 месяцев, снижал стрессом-индуцированное повышение ректальной чувствительности к электромиостимуляции (табл. 1.) [5].

### *Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин, сертралин, циталопрам и эсциталопрам)*

В целом СИОЗС стимулируют моторику желудка и тонкой кишки за счет удлинения времени нахождения физиологически высвобождаемого серотонина в синаптической щели в ЖКТ и ЦНС [7]. И хотя однократный прием циталопрама не влияет на моторику пищевода [10], параллельно отмечается увеличение объема желудка натощак, подавление аккомодации и значительное повышение скорости его опорожнения. В межприемные периоды препарат стимулирует пропульсивную активности 3-й фазы тонкого кишечника, подавляя при этом пропульсивную активность 3-й фазы желудка [11]. У здоровых добровольцев на фоне двухдневного приема 20 мг пароксетина угнеталась сократительная способность желчного пузыря, а после пятидневного курса терапии улучшалась аккомодация желудка. Назначение его в течение четырех дней в суточной дозе 30 мг сокращало время ороекального транзита, но не оказывало существенного влияния на время транзита в целом по кишечнику, а прием в дозе 20 мг на протяжении 11 дней нормализовал транзит по тонкой кишке у здоровых добровольцев [12]. Быстрое ингибирование переносчика серотонина увеличивало фазовую сократимость толстой кишки и возникновение высокоамплитудных сокращений, увеличивало растяжимость толстой кишки и подавляло тоническую реакцию толстой кишки на пищу [5, 13].

СИОЗС не оказывают существенного влияния на висцеральную чувствительность у здоровых добровольцев или пациентов с ФД ЖКТ. Применение у них циталопрама не влияло на чувствительность при мультимодальной стимуляции пищевода, а при гиперчувствительности его болюсное введение только снижало чувствительность к кислому содержимому желудка и растяжению гастрального баллона [5, 10]. Внутривенное введение циталопрама, не изменяя чувствительность желудка, прямой и толстой кишки к растяжению, повышало порог возникновения чувства насыщения, вызванного

приемом пищи, и увеличивало объем потребляемой пищи [11, 13]. При СРК ни флуоксетин, ни циталопрам не влияли на чувствительность прямой кишки, а циталопрам не оказывал какого либо эффекта и на уровне толстой кишки (табл. 1.) [5, 13].

### *Ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (дулоксетин, венлафаксин и милнаципран)*

Влияние СИОЗН на моторику пищевода до сих пор до конца не изучено. Венлафаксин в дозе 75 мг не оказывал влияния на скорость опорожнения желудка у здоровых добровольцев, хотя прием препарата в более высоких дозах приводил к образованию безоаров желудка. Параллельно наблюдалось усиление релаксации толстой кишки со снижением ее тонуса натощак, усиление тонической реакции на прием пищи без изменения скорости транзита химуса по толстой кишке и изменение аккомодации желудка с увеличением его объема в ответ на прием пищи у здоровых добровольцев. Это говорит о наличии у СИОЗН, хотя и менее выраженного, чем у ТЦА, ингибирующего эффекта на тонус желудка и толстой кишки, требующего дальнейшего изучения.

Установлено, что СИОЗН обладают как соматическими, так и висцеральными анальгетическими свойствами. Однако единицы исследователей изучали их влияние на висцеральную чувствительность в норме или при патологии, и имеются только данные о повышении релаксации, снижении тонуса, уменьшении постприемных сокращений толстой кишки и уменьшению интенсивности боли при постепенном растяжении баростата у здоровых добровольцев после приема венлафаксина в дозе 75 мг (табл. 1.) [5].

### *Норадренергические и специфические серотонинергические (тетрациклические) антидепрессанты (тразодон, миртазапин и миансерин)*

Влияние тетрациклических антидепрессантов на моторику ЖКТ детально не изучалось. Данные препараты используются при ограниченном круге функциональных расстройств: тразодон преимущественно при заболеваниях пищевода, а миансерин/миртазапин при ФД. У здоровых добровольцев на фоне приема 10 мг миансерина в ответ на прием пищи снижалась аккомодация желудка при сохранении скорости его опорожнения, а назначение миртазапина в принципе не оказывало влияния на его моторику [5].

Из-за ограниченного числа исследований невозможно сделать какие-либо выводы и о влиянии тетрациклических антидепрессантов на висцеральную чувствительность. По тразодону в данном ключе исследования у здоровых добровольцев не проводились. А миансерин в дозе 20 мг и миртазапин в дозе 15 мг в этой группе пациентов не влияли на чувствительность к растяжению желудка. У пациентов с ФД прием миртазапина сопровождался увели-

**Механизм действия, влияние на сенсомоторную и моторную функцию ЖКТ различных классов нейромодуляторов**

| Класс препарата, препарат                          | Механизм действия   | Воздействие на ЖКТ   | Актуальность для контроля симптомов  | Побочные реакции  |
|--|---|--|--|---|
| <b>ТЦА</b>   |   |  |  |   |
| Амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин. | Пресинаптические СИОЗС и СИОЗН. Антагонизм/ингибирование постсинаптических (5-НТ <sub>2</sub> , 5-НТ <sub>3</sub> , Н1, мускариновых-1, α1) и пресинаптических (α2) рецепторов. | Моторика: замедление скорости транзита по ЖКТ, в основном обусловленное антихолинергическим и норадренергическим эффектами.<br>Чувствительность: ограниченные и противоречивые данные о способности ТЦА снижать висцеральную чувствительность. | Уменьшение боли, наиболее выраженное при СРК, в меньшей степени при ФД (синдром эпигастральной боли). Потенциально эффективны при всех ФЗ ЖКТ, когда боль является впищущим клиническим признаком выраженным признаком. Профиль безопасности может оказать положительное влияние на выраженность диареи, нормализации сна. | Сонливость, сухость во рту, запор, сексуальная дисфункция, аритмии и увеличение веса.                     |
| <b>СИОЗС</b>                                       |   |  |  |   |
| Циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин   | Пресинаптический НИИ.   | Моторика: усиление пропульсивной моторики желудка и тонкой кишки.<br>Чувствительность: не оказывает значительного влияния на висцеральную чувствительность у здоровых добровольцев и пациентов с ФЗ ЖКТ.                                       | Лечение сопутствующих тревожных расстройств, фобических проявлений и ОКР при ФЗ ЖКТ.   | Возбуждение, диарея, бессонница, ночная потливость, головная боль, снижение веса, сексуальная дисфункция. |
| <b>СИОЗН</b>                                       |   |  |  |   |
| Дулоксетин, милнаципран, венлафаксин               | Пресинаптические СИОЗС и СИОЗН.<br>Равноценные у дулоксетина.<br>Венлафаксин – СИОЗН эффект в более высоких дозах.<br>Милнаципран – преобладание СИОЗН над СИОЗС.               | Моторика: менее выражено, чем ТЦА снижает тонус желудка и толстой кишки;<br>Чувствительность: немногочисленные данные, требующие дальнейших исследований   | Терапия сопутствующего болевого синдрома (учитывая эффективность препаратов при фибромиалгии, боли в спине и головной боли) при ФЗ ЖКТ. Возможно использование при ФЗ ЖКТ с болью, однако данные эффективности непосредственно при ФЗ ЖКТ отсутствуют.   | Тошнота, возбуждение, головокружение, нарушение сна, утомляемость и дисфункция печени.                    |

чением переносимого объема пищи, существенно не влияя на скорость опорожнения желудка (табл. 1.) [5].

**Азапироны (буспирон и тандоспирон)**

Данные о влиянии препаратов этого класса на функцию ЖКТ представлены лишь в нескольких исследованиях, показавших увеличение амплитуды перистальтики пищевода при приеме буспирона [14]. Кроме того, вероятно, за счет опосредованного 5-НТ<sub>1A</sub> рецепторами ингибирования высвобождения ацетилхолина из холинергических нервных окончаний энтеральной нервной системы у здоровых добровольцев буспирон вызывал дозозависимую релаксацию проксимального отдела желудка, замедляя скорость его опорожнения, что подтверждалось данными перекрестно пилотного исследования пациентов с ФД, отмечавших умень-

шение выраженности жалоб, обусловленных нарушением аккомодации желудка на фоне приема препарата [14, 15].

Также отсутствуют данные и о влиянии азапиронов на чувствительность ЖКТ, а на фоне приема буспирона у здоровых добровольцев при мультимодальной стимуляции отсутствовали изменения чувствительности пищевода, желудка, прямой кишки к растяжению и изменения тонуса или чувствительности толстой кишки (табл. 1.) [5, 12, 15].

**Атипичные нейролептики (сульпирид, левосульпирид, кветиапин, арипипразол и оланзапин)**

В литературе отсутствуют данные о влиянии атипичных нейролептиков или других антипсихотиков на чувствительность и двигательную активность ЖКТ у здоровых добровольцев. Имеются только

Табл. 1 (продолжение)

**Механизм действия, влияние на сенсомоторную и моторную функцию ЖКТ различных классов нейромодуляторов**

| Класс препарата, препарат   | Механизм действия  | Воздействие на ЖКТ  | Актуальность для контроля симптомов  | Побочные реакции  |
|---|--|---|--|---|
| <b>Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты</b> |  |   |  |   |
| Миртазапин, миансерин, тразодон   | Косвенные эффекты, приводящие к увеличению норадреналинергической и серотонинергической активности за счет антагонизма $\alpha_2$ в отношении НА и 5-НТ-нейронов, антагонизм к 5-НТ <sub>2</sub> , 5-НТ <sub>3</sub> , Н1, 1-мускариновым рецепторам.  | Моторика: отсутствие данных исследований.<br>Чувствительность: отсутствие данных исследований.  | Возможно использование в терапии чувства раннего насыщения, потери веса и хронической тошноты/рвоты. Профиль безопасности может оказаться полезным для коррекции нарушений сна.  | Седация, головная боль, сухость во рту и увеличение веса.                       |
| <b>Азапироны</b>  |  |   |  |   |
| Буспирон, тандоспирон   | Частичные пре- и постсинаптические агонисты 5-НТ <sub>1</sub>  | Моторика: усиление сократительной активности пищевода и повышение accommodation желудка у здоровых добровольцев и пациентов с ФД.<br>Чувствительность: ограниченные данные свидетельствуют об отсутствии эффекта. | Лечение сопутствующих тревожных расстройств. Потенциально – использование для коррекции чувства раннего насыщения, тяжести и тошноты, но убедительные доказательства применения ФЗ ЖКТ отсутствуют.  | Седация, головная боль и головокружение   |
| <b>Атипичные нейролептики</b>   |  |   |  |   |
| Арипипразол, левосульпирид, оланзапин, кветиапин, сульпирид                   | Основной механизм агонизм к D <sub>2</sub> -рецепторам.<br>Частичный агонизм к D <sub>2</sub> -рецепторам сульпиридов.<br>Различные профили антагонизма 5-НТ <sub>2A</sub> (оланзапин, кветиапин), агонизма 5-НТ <sub>1A</sub> (кветиапин), антагонизма Н1, $\alpha_1$ , $\alpha_2$ , 1-мускариновых рецепторов. | Моторика: недостаточно данных.<br>Чувствительность: ограниченные данные позволяют предположить снижение чувствительности желудка при функциональной диспепсии.  | Возможно применение для уменьшения боли; однако формальные доказательства эффективности купирования абдоминальной боли при ФЗ ЖКТ в настоящее время отсутствуют. Потенциальное использование сульпиридов при тошноте и диспепсии, но официальные доказательства отсутствуют. Нормализация сна. | Седация, головокружение, увеличение веса, гиперлипидемия и диабет               |
| <b>Дельта-лиганды опиоидных рецепторов</b>                                    |  |   |  |   |
| Габапентин, Прегабалин  | Блокада субъединицы $\alpha_2\delta$ (в основном пресинаптических) потенциал-чувствительных кальциевых каналов   | Моторика: нет данных.<br>Чувствительность: снижение чувствительности к растяжению прямой кишки при СРК.   | Лечение сопутствующего общего тревожного расстройства или фибромиалгии/боли в брюшной стенке. Возможное использование для лечения нейропатической боли при ФЗ ЖКТ, формальные доказательства применения ФЗ ЖКТ отсутствуют.  | Седация, головная боль, головокружение, увеличение веса и периферические отеки. |

упоминания о том, что сульпирид и левосульпирид иногда используются в терапии ФД и гастропареза из-за их положительного влияния на скорость опорожнения желудка у этих пациентов, а левосульпирид снижает его чувствительность к растяжению у пациентов с ФД (табл. 1.).

### **Дельта-лиганды опиоидных рецепторов (прегабалин и габапентин)**

Влияние дельта-лигандов опиоидных рецепторов на моторику ЖКТ и чувствительность верхних отделов ЖКТ не изучалось, имеются только данные о повышении порога чувствительности к растяжению у пациентов с СРК и ректальной гиперчувствительностью на фоне приема прегабалина и габапентина (табл. 1.) [5].

СИОЗН — селективные ингибиторы обратного

го захвата норадреналина; СИОЗС, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, НА-норадреналин.

Учитывая имеющиеся литературные данные, выводы исследователей и заключений профессиональных сообществ врачей, требуется дальнейшая разработка рекомендаций по применению нейромодуляторов центрального действия при ФЗ ЖКТ и нарушений взаимодействия кишечника и мозга. Применение этих препаратов в клинической практике основывается, в большей степени, на эмпирических данных, а не тщательно спланированных исследованиях при отдельных функциональных патологиях. Но даже имеющиеся данные говорят о необходимости их применения в качестве монотерапии либо в сочетании с другими терапевтическими подходами.

### Литература

1. Пвашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А. и соавт. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74-95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>
2. Drossman D.A. *Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV*. *Gastroenterology* 2016;148:1262-1279.
3. Stahl S.M. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. New York: Cambridge University Press, 2008.
4. Törnblom H., Drossman D.A. *Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain*. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:455-467.
5. Drossman D.A., Tack J., Ford A.C. et al. *Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report*. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):1140-1171.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29274869.
6. Van Oudenhove L., Levy R.L., Crowell M.D. et al. *Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders*. *Gastroenterology* 2016; 150:1355-1367.e2.
7. Gershon M.D., Tack J. *The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders*. *Gastroenterology* 2007;132: 397-414.
8. Choung R.S., Cremonini F., Thapa P. et al. *The effect of short-term, low-dose tricyclic and tetracyclic antidepressant treatment on satiation, postnutrient load gastrointestinal symptoms and gastric emptying: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:220-227.
9. Siproudhis L., Dinasquet M., Sebille V. et al. *Differential effects of two types of antidepressants, amitriptyline and fluoxetine, on anorectal motility and visceral perception*. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:689-695.
10. Broekaert D., Fischler B., Sifrim D. et al. *Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study*. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:365-370.
11. Janssen P., Van Oudenhove L., Casteels C. et al. *The effects of acute citalopram dosing on gastric motor function and nutrient tolerance in healthy volunteers*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:395-402.
12. Chial H.J., Camilleri M., Burton D. et al. *Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G130-G137.
13. Tack J., Broekaert D., Corsetti M. et al. *Influence of acute serotonin reuptake inhibition on colonic sensorimotor function in man*. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23: 265-274.
14. Di Stefano M., Papatheanasopoulos A., Blondeau K. et al. *Effect of buspirone, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, on esophageal motility in healthy volunteers*. *Dis Esophagus* 2012;25:470-476.
15. Van Oudenhove L., Kindt S., Vos R. et al. *Influence of buspirone on gastric sensorimotor function in man*. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1326-1333.

# Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Мультидисциплинарные аспекты современных принципов профилактики.

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

## Infective endocarditis and infection of intracardiac devices. Multidisciplinary aspects of modern principles of prevention

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, Yu.A. Lutai, D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, профилактика, антибиотики, высокий риск.

### Резюме

#### Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Мультидисциплинарные аспекты современных принципов профилактики

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

Инфекционный эндокардит представляет собой инфекционно-воспалительное заболевание с вовлечением эндокарда клапанов сердца, пристеночного эндокарда и внутрисердечных искус-

**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 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. 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, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. 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 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. 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, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского

**Турна Эльвира Юсуфовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. 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, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского

**Лутай Юлия Александровна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Согрпlто@уапdех.ru

**Крючков Дмитрий Юрьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. 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, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского

**Романенко Инесса Геннадьевна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. 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, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского

**Джерелей Андрей Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: andri2605@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского



ственных устройств. Инфекционный эндокардит обусловлен инвазией разнообразных микроорганизмов, инфицирование эндокарда происходит путем прямой инвазии и колонизации микроорганизмов из крови при развитии бактериемии. Наиболее часто бессимптомная бактериемия вызывается микрофлорой полости рта при проведении стоматологических вмешательств.

Попадать микроорганизмы в ток крови могут при травмах и ожогах кожи, хронических воспалительных заболеваниях и опухолях кишечника или органов мочеполовой системы, а также при проведении некоторых медицинских манипуляций и при внутривенном введении психоактивных препаратов наркоманами. Владение современными методами профилактики инфекционного эндокардита является мультидисциплинарной задачей.

Категориями повышенного риска развития инфекционного эндокардита являются пациенты с клапанными и врожденными пороками сердца. Наиболее высокий риск развития инфекционного эндокардита наблюдается у пациентов с любыми протезами клапанов, у пациентов с инфекционным эндокардитом в анамнезе; при наличии любого врожденного порока сердца «синего» типа, а также врожденного порока сердца, для коррекции которого применялся искусственный материал. Антибиотикопрофилактика рекомендована пациентам высокого риска. Пациентам умеренного и низкого риска использование антибиотиков с целью уменьшения риска развития инфекционного эндокардита не используется.

Антибиотикопрофилактика рекомендована при проведении стоматологических манипуляций в гингивальной и периапикальной зонах зуба; перед инвазивным вмешательством на органах дыхания, связанным с устранением установленной инфекции; при риске раневой инфекции или сепсиса, связанного с процедурами на желудочно-кишечном или мочеполовом акте; при хирургических вмешательствах с вовлечением инфицированных участков кожи, подкожных структур и мышечно-скелетных тканей. Профилактика с использованием антибиотиков также рекомендована перед кардиохирургическими вмешательствами, прежде всего перед имплантацией протеза клапана или другого внутрисердечного или внутрисосудистого инородного материала.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, профилактика, антибиотики, высокий риск.

## Abstract

### Infective endocarditis and infection of intracardiac devices. Multidisciplinary aspects of modern principles of prevention

*O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, Yu.A. Lutai, D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley*

Infectious endocarditis is an infectious and inflammatory disease involving the endocardium of the heart valves, the parietal endocardium and intracardiac artificial devices. Infectious endocarditis is caused by the invasion of various microorganisms, infection of the endocardium occurs through direct invasion and colonization of microorganisms from the blood during the development of bacteremia. The most common asymptomatic bacteremia is caused by the microflora of the oral cavity during dental interventions.

Microorganisms can enter the bloodstream during injuries and burns of the skin, chronic inflammatory diseases and tumors of the intestine or genitourinary system, as well as during certain medical manipulations and intravenous administration of psychoactive drugs by drug addicts. Knowledge of modern methods of prevention of infectious endocarditis is a multidisciplinary task.

The categories of increased risk of developing infectious endocarditis are patients with valvular and congenital heart defects. The highest risk of developing infectious endocarditis is observed in patients with any prosthetic valves, in patients with a history of infectious endocarditis; in the presence of any congenital heart defect of the «blue» type, as well as congenital heart disease, for the correction of which artificial material was used. Antibiotic prophylaxis is recommended for high-risk patients. In moderate and low-risk patients, the use of antibiotics to reduce the risk of developing infectious endocarditis is not used.

Antibiotic prophylaxis is recommended during dental manipulations in the gingival and periapical zones of the tooth; before invasive intervention on the respiratory organs associated with the elimination of an established infection; at the risk of wound infection or sepsis associated with procedures on gastrointestinal or genitourinary intercourse; during surgical interventions involving infected areas of skin, subcutaneous structures and musculoskeletal tissues. Prophylaxis using antibiotics is also recommended before cardiac surgery, primarily before implantation of a valve prosthesis or other intracardiac or intravascular foreign material.

Key words: infectious endocarditis, prevention, antibiotics, high risk.

**И**нфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой инфекционно-воспалительное заболевание с вовлечением эндокарда клапанов сердца, пристеночного эндокарда и внутрисердечных искусственных устройств. Заболевание обусловлено инвазией микроорганизмов, прежде всего бактерий и грибов, что приводит к полипозно-язвенному поражению структур сердца, развитию системного воспаления с прогрессией в ряде случаев в сепсис. ИЭ характеризуется формированием быстро прогрессирующей сердечной недостаточности, тромбогеморрагическими и иммунокомплексными внесердечными проявлениями [1].

ИЭ может быть обусловлен инвазией разнообразных микроорганизмов, в настоящее время известно более чем 130 возбудителей, которые могут стать причиной развития этого заболевания. Типичными возбудителями ИЭ являются грамположительные кокки: стафилококки *S.aureus*, CoNS, стрептококки, в том числе, зеленящий, энтерококки, грамотрицательные представители группы НАСЕК [2,3].

Инфицирование эндокарда происходит путем прямой инвазии и колонизации микроорганизмов из крови при развитии даже транзитной бактериемии. Наиболее часто бессимптомная бактериемия вызывается микрофлорой полости рта при проведении стоматологических вмешательств. Повторная бактериемия возникает часто при повседневных, обычных мероприятиях, таких как чистка зубов, использование зубной нити или жевательной резинки, особенно у пациентов с несанированной полостью рта [1, 4].

Попадать микроорганизмы в ток крови могут при травмах и ожогах кожи, хронических воспалительных заболеваниях и опухолях кишечника или органов мочеполовой системы, а также при проведении некоторых медицинских манипуляций и при внутривенном введении психоактивных препаратов наркоманами [5, 6]. Учитывая, что вероятность инфицирования эндокарда может быть связана с разнообразными врачебными вмешательствами или медицинскими проблемами, лежащими вне задач кардиологической и кардиохирургической практики, владение современными методами профилактики ИЭ становится мультидисциплинарной задачей. Подходы к профилактике инфекционного эндокардита при различных клинических ситуациях сформулированы в действующих национальных клинических рекомендациях, в разработке которых принимали участие Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское научное медицинское общество терапевтов и в клинических рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов 2023 г. [1, 7].

Неповрежденный эндокард устойчив к инфицированию, но дегенеративные изменения клапанов сердца, турбулентный ток крови, возникающий при клапанных пороках, повреждение эндокарда при имплантации любых внутрисердечных устройств, приводят к микроповреждениям эндокарда, кото-

рые становятся зоной внедрения циркулирующих микроорганизмов. Исходя из этого, категориями повышенного риска развития инфекционного эндокардита являются, прежде всего, пациенты с клапанными и врожденными пороками сердца. Однако уровень риска ИЭ в этой категории пациентов не одинаков [1, 6].

Самый высокий риск развития ИЭ наблюдается у пациентов с любыми протезами клапанов, включая транскатетерные или после применения любого искусственного материала для восстановления клапана; у пациентов с ИЭ в анамнезе; при наличии любого врожденного порока сердца «синего» типа, а также врожденного порока сердца, для коррекции которого применялся искусственный материал, помещенный хирургически или чрескожно [1, 7].

К пациентам умеренного риска относятся больные с острой ревматической лихорадкой, пациенты с любыми клапанными пороками, которые не подвергались протезированию, пациенты с некорригированными врожденными пороками сердца. К категории низкого риска, не выше, чем в общей популяции относятся хирургически корригированные дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки и открытый артериальный проток, коронарное шунтирование, миксоматозная дегенерация и пролапс митрального клапана, имплантированные электрокардиостимулятор или кардиовертер – дефибриллятор [1, 7].

Антибиотикопрофилактика рекомендована пациентам с высоким риском ИЭ, пациентам умеренного и низкого риска использование антибиотиков с целью уменьшения риска развития ИЭ не используется. Пациентам с высоким и умеренным риском ИЭ важно разъяснить необходимость гигиены кожи и полости рта [1, 7]. Антибиотикопрофилактика пациентам высокого риска необходима при проведении стоматологических вмешательств, требующих манипуляций в гингивальной и периапикальной зонах зуба или перфорации слизистой полости рта [1, 7, 8].

Основными возбудителями ИЭ, связанного со стоматологическими вмешательствами являются стрептококки полости рта. В большинстве случаев перед стоматологическими вмешательствами высокого риска у пациентов высокого риска развития ИЭ рекомендуется пероральный прием 2 г. амоксициллина. В случае невозможности перорального приема, может быть использован ампициллин 2 г. в/в или в/м, при наличии аллергии на пенициллины могут быть использованы перорально цефалексин 2 г., азитромицин или кларитромицин 500 мг, доксициклин 1000 мг. При невозможности перорального приема пациентам, имеющим аллергию на пенициллины, рекомендованы цефазолин или цефтриаксон 1 г в/в или в/м. Независимо от выбора антибиотика для профилактики ИЭ используется одна доза за 30-60 минут до стоматологического вмешательства [1].

Пациентам любого уровня риска развития ИЭ

антибиотикопрофилактика не рекомендуется при проведении локальной анестезии неинфицированных тканей, лечении поверхностного кариеса, установки брекетов, удалении швов, выпадении молочного зуба, травме губы или слизистой рта. Использование зубных имплантов сопровождается потенциальным риском развития бактериемии. Всем пациентам повышенного риска имплантация не противопоказана, но требует индивидуального обсуждения показаний. Пациент должен быть информирован о неопределенности безопасности имплантации зуба и необходимости и важности тщательного наблюдения [1].

Пациентам высокого риска развития ИЭ показана антибиотикопрофилактика перед инвазивным вмешательством на органах дыхания, связанным с устранением установленной инфекции (например, хирургическое лечение абсцесса легких). В этой ситуации приоритет отдается антибиотикам, активным в отношении стафилококков. В то же время у пациентов любого уровня риска ИЭ другие вмешательства на дыхательных путях, в том числе бронхо- и лагингоскопия, интубация не требуют профилактики ИЭ [1, 7, 9, 10].

Еще одной ситуацией, требующей проведения антибиотикопрофилактики у пациентов высокого риска ИЭ, наличие известной инфекции, когда антибактериальная терапия показана для предотвращения раневой инфекции или сепсиса, связанного с процедурами на желудочно-кишечном или мочеполовом акте. В этой ситуации используются антибиотики, активные в отношении энтерококков: ампициллин, амоксициллин, ванкомицин. Гастроскопия, колоноскопия, цистоскопия, чреспищеводная эхокардиография, роды через естественные родовые пути, кесарево сечение не требуют проведения профилактики ИЭ [1, 7, 9, 10].

Пациентам с высоким риском ИЭ также показана антибиотикопрофилактика при абсцессах полости рта, при хирургических вмешательствах с вовлечением инфицированных участков кожи, подкожных структур и мышечно-скелетных тканей. В данной ситуации рекомендуются антибиотики, активные в отношении стафилококков и бета-гемолитических стрептококков [1, 7, 9, 10].

Пациентам высокого риска развития ИЭ необходима профилактика с использованием антибиотиков перед кардиохирургическими вмешательствами, прежде всего перед имплантацией протеза клапана или другого внутрисердечного или внутрисосудистого инородного материала. За две недели до таких операций рекомендуется элиминация потенциальных источников бактериемии, прежде всего проведение санации полости рта [1,7,9,10].

Всех пациентов с повышенным риском ИЭ необходимо информировать об опасности татуировок и пирсинга, особенно если пирсинг проводится на языке, как возможного источника инфекций. Хотя рекомендаций по антибиотикопрофилактике при проведении пирсинга или татуировок в настоящее

время нет [1, 7].

### Литература

1. Инфекционный эндокарит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское научное медицинское общество терапевтов и др. Доступно: [https://scardio.ru/content/Guidelines/KP\\_Inf\\_Endokardit.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/KP_Inf_Endokardit.pdf)
2. Yew H.S., Murdoch D.R. Global Trend in Infective Endocarditis Epidemiology. *Current Infectious Disease Reports*. 2012; 4(14): 367-372.
3. Данилов А.П., Козлов Р.С., Козлов С.Н. Практика проведения микробиологической диагностики инфекционного эндокардита в Российской Федерации. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019; 1(18): 90-94
4. Liesenborghs L. Coagulation: At the Heart of infective endocarditis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 5(18): 995-1008
5. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты / Тюрин В.П. - М.: ГЭО-ТАР-Медиа. 2013-368 с.
6. Демин А.А. Кардиология. Национальное руководство. (под ред. акад. Е.В. Шляжто). Гл.19 «Инфекционный эндокардит». 3-е изд. М.: ГЭО-ТАР-Медиа. 2023. 816 с. (с.597-616)
7. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology, Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery and the European Association of Nuclear Medicine. *European Heart Journal*. 2023; 44(39):3948-4042
8. Brignardello –Petersen R. Antibiotic prophylaxis probably reduces the risk of developing bacteremia in patients at risk of developing infective endocarditis who are undergoing dental extractions. *Journal of the American Dental Association*. 2017;148(11):169
9. Cabill T.J. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: A systematic review and meta-Analysis. *Heart*. 2017;107(12):937-944
10. Isaacs D. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: A systematic review and meta-Analysis. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2017; 53(9):921-922

# Интернет вещей в медицинском образовании: аналитический обзор применения технологии

Е.Н. Котенко, А.В. Котенко

## Internet of Things in Medical Education: Analytical Review of Technology Applications

E.N. Kotenko, A.V. Kotenko

*ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»; ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет», г. Омск,*

**Ключевые слова:** медицинское образование, интернет вещей, носимые устройства, датчики

### Резюме

#### Интернет вещей в медицинском образовании: аналитический обзор применения технологии

*Е.Н. Котенко, А.В. Котенко*

Устойчивое развитие технологии Интернета вещей (IoT) меняет различные сферы жизни человека. Образование не стало исключением, внедрение IoT-технологий существенным образом меняет систему образования, в том числе и медицинского. Интернет медицинских вещей – это совокупность различных датчиков и приложения IoT, подключенных к сети Интернет, программное обеспечение для обработки данных, различные протоколы связи для обмена данными, используемые в медицинских и здоровьесберегающих целях, для сбора и анализа данных, для мониторинга состояния здоровья пациентов и медицинских работников. Авторы приводят статистику использования IoT устройств. В статье авторы рассматривают такие важные вопросы, как: какие тенденции присутствуют в исследованиях в области применения Интернета вещей в медицинском образовании? Каким образом в медицинском образовании применяются технологии и инструменты на основе Интернета вещей и каким образом они способствуют повышению качества и эффективности медицинского образования? Авторы определили основные направления использования технологии IoT в медицине: удаленный мониторинг состояния пациентов; системы оповещения; системы внутрибольничного мониторинга и диагностики; умные ингаляторы; умная подача лекарств; системы мониторинга окружающей среды; контроль наличия оборудования; контроль состояния самих датчиков. IoT дает возможность объединить электронные медицинские карты пациентов, медицинские технологии и носимые устройства в единую обучающую среду в медицинском образовании. Исследование раскрывает существующие достижения в сфере Интернета вещей в медицине, выделяет тенденции использования IoT технологий при обучении студентов-медиков. Описываются основные направления обучения медицинского персонала, в которых технологии Интернета вещей играют весомую роль.

**Ключевые слова:** медицинское образование, интернет вещей, носимые устройства, датчики

## Internet of Things in Medical Education: Analytical Review of Technology Applications

*E.N. Kotenko, A.V. Kotenko*

The sustainable development of Internet of Things (IoT) technology is changing various areas of human life. Education is no exception; the introduction of IoT technologies is significantly changing the education system, including the medical one. The Internet of medical things is a collection of various sensors and IoT applications connected to the Internet, software for data processing, various communication protocols for data exchange, used for medical and health-saving purposes, for collecting and analyzing data, for monitoring the health status of patients and medical workers. The authors provide statistics on the use of IoT devices. In the article, the authors consider such important questions as: what trends are present in research in the field of application of the Internet of things in medical education? How are IoT technologies and tools used in medical education and how do they contribute to improving the quality and effectiveness of medical education? The authors identified the main areas of use of IoT technology in medicine: remote monitoring of patient conditions; warning systems; in-hospital monitoring and diagnostic systems; smart inhalers; smart drug delivery; environmental monitoring systems; equipment availability control; monitoring the state of the sensors themselves. IoT provides the opportunity to integrate electronic patient records, medical technology, and wearable devices into a unified learning environment in medical education. The study reveals existing achievements in the field of the Internet of Things in medicine and highlights trends in the use of IoT technologies in the training of medical students. The main areas of training for medical personnel in which Internet of Things technologies play a significant role are described.

Keywords: medical education, Internet of things, wearable devices, sensors

Стремительное развитие технологий открывает новые возможности в различных сферах, в том числе в здравоохранении и медицинском образовании. В условиях пандемии COVID-19 отмечается существенное увеличение использования технологии Интернета вещей в различных отраслях: здравоохранение, розничная торговля, аэропорты, развитие технологий Умного дома, Умного города, Умных рабочих мест. Вместе с ростом использования IoT технологий растут и расходы на исследование и разработку в сфере IoT и умных носимых устройств. По прогнозам к 2026 году эти затраты превысят 1 млрд. долларов. Общая установленная база подключенных к IoT устройств во всем мире к 2025 году составит 30,9 млрд единиц [1]. Исследование компании Statista показывает, что к 2025 году в мире будет установлено почти 200 млн медицинских устройств IoT [2]. Внедрение современных технологий в медицинское образование идет уже многие годы, при этом внедрение технологий Интернета вещей может произвести настоящую революцию в подготовке медицинских работников. К IoT технологиям относят сеть физических объектов со встроенными датчиками, программным обеспечением и возможностью подключения к сети Интернет для взаимодействия и обмена информацией с другими подключенными в сеть устройствами [3]. IoT обладает потенциалом полностью изменить сложившуюся систему здравоохранения путем использования удаленного мониторинга состояния здоровья пациентов, персонализированного подхода к лечению и, как следствие, улучшения результатов оказания медицинской помощи [4]. В сфере медицинского образования Интернет ве-

щей позволяет создать комплексную интерактивную среду обучения за счет объединения носимых электронных устройств, позволяющих вести постоянный мониторинг состояния здоровья человека, электронных медицинских карт и различных медицинских устройств в единую базу данных с возможностью удаленного доступа [5]. Использование современных интеллектуальных устройств и Интернета вещей возможно в школах и высших учебных заведениях, данные технологии могут применяться как обучающимися, так и преподавателями. Дистанционный мониторинг облегчает сбор и анализ данных, в том числе в медицинской сфере. Использование IoT в системе медицинского образования может решить проблемы, присущие традиционным методам обучения, например, обеспечить объективную обратную связь о навыках обучающихся. Кроме того, в условиях развивающегося дистанционного обучения у обучающихся и преподавателей появляются дополнительные возможности доступа к образовательным ресурсам и взаимодействию с коллегами и экспертами со всего мира [5]. Интернет вещей предоставляет доступ к актуальной информации и облегчает взаимодействие между обучающимися и преподавателями, позволяет быть в курсе последних достижений в области медицинского образования и постоянно улучшать свои знания и навыки. В нашей работе мы рассмотрим текущее состояние Интернета вещей в медицинском образовании, преимущества и проблемы при использовании этой технологии, а также возможности для будущих исследований.

## Цель исследования

Проанализировать достижения в сфере медицинского Интернета вещей и использования IoT технологий при обучении студентов медицинских учебных заведений, выделить тенденции и перспективы дальнейшего применения технологии, отметить положительное влияние Интернета вещей на сферу образования.

## Задачи исследования

Формирование вопросов исследования, сбор информации, извлечение, классификация и анализ данных.

## Материал и методы исследования

В своем исследовании авторы использовали систематический анализ публикаций в библиографических базах данных и сети интернет.

Вопросы исследования. Какие тенденции присутствуют в исследованиях в области применения Интернета вещей в медицинском образовании? Каким образом в медицинском образовании применяются технологии и инструменты на основе Интернета вещей и каким образом они способствуют повышению качества и эффективности медицинского образования?

Поиск интересующих нас исследований осуществлялся по 4 базам данных статей: Web of Science, Scopus, PubMed и IEEE и основывался на таких понятиях, как IoT, носимые устройства, медицинское образование и их вариации. Исследование включало в себя статьи в период до конца 2022 года. По результатам поиска мы получили выборку из 199 статей (IEEE 16, PubMed 36, Scopus 125, Web of Science 22). После удаления повторяющихся статей осталось 144. Дальнейший процесс отбора статей проходил в два этапа с использованием метода включения и исключения. В итоговую выборку включались статьи, посвященные эмперическим исследованиям, отчете об опыте использования технологий IoT в медицинском образовании, при этом исключались статьи, в которых отсутствовал полный текст, либо статьи, которые были посвящены только одной из ключевых тем: Интернет вещей и медицинское образование. На первом этапе были изучены аннотации статей на наличие интересующей нас информации, в результате остались 58 исследований. На втором этапе был изучен текст каждой статьи, в результате мы отобрали 24 статьи, позволяющие ответить на поставленные вопросы.

Результаты и их обсуждение. Анализируя публикации, мы получили данные об использовании технологии Интернета вещей и различных сенсоров в медицинском образовании для постоянного мониторинга активности и сбора и обработки данных о физиологических показателях человека. Применение этих устройств улучшает качество практического обучения, дает объективную обрат-

ную связь, помогает в проведении исследований. По результатам исследования мы выделили 3 основных направления применения IoT технологий в подготовке будущих врачей.

Хирургическая подготовка: для улучшения качества обучения студентов в области хирургической подготовки широко применяются системы видеозаписи на основе экшн-камер и специальных видеочков. Использование данных устройств позволяет создавать специальные обучающие видеомодули и используется при проведении симуляционных занятий. Видеоочки, например Google Glass, используются в обучении ординаторов по направлению нейрохирургия [6], при проведении тонзилэктомии и аденоидэктомии. Подобные системы позволяют преподавателям контролировать «слепые» зоны, повышая качество выполняемой обучающимися работы. В хирургическом обучении датчики отслеживания движения и носимые инерционные датчики используются для оценки и улучшения работы ординаторов хирургического профиля. К примеру, при проведении симуляции лапароскопической операции по поводу вентральной грыжи ординаторы носили датчики отслеживания движения, это позволило упростить разбор проведенной операции для конкретного ординатора, поскольку данные с датчиков позволили оценить действия каждого обучающегося на отдельных этапах операции. Другим примером использования носимых IoT устройств являются инерционные датчики, которые, например, позволяют оценить эффективность работы хирургов-ортопедов. Данные датчики позволили установить обратную связь между количеством движений в плече и локте и хирургическим опытом. Эти технологии дают ценную информацию о работе стажеров-хирургов и помогают улучшить их навыки.

Нехирургическая подготовка. Помимо подготовки будущих хирургов, IoT технологии широко применяются и в других областях медицины. В частности, упомянутые выше Google glasses использовались для повышения качества подготовки студентов-медиков, а также для обеспечения дополнительной безопасности пациентов. Другим направлением использования Интернета вещей и носимых устройств является создание симуляционных заданий, AR приложений, использование потокового видео для оценки качества работы обучающихся. Одним из примеров такого использования является мобильный симулятор дополненной реальности (AR), который позволяет выявлять различные шумы в сердце, обеспечивая иммерсивный опыт обучения. Технологии Интернета вещей и умные датчики используются при создании перевёрнутых классов, при этом информация с датчиков используется для предоставления интерактивной обратной связи обучающимся. Системы обратной связи успешно зарекомендовали себя при обучении студентов проведению сердечно-легочной реанимации. Применение IoT технологий повышает качество обучения и способствует улучшению результа-

тов обучающихся.

Мониторинг активности обучающихся. В рамках этой категории IoT технологии и мобильные устройства используются для мониторинга физической активности, сна, состояния обучающихся, оценивается влияние этих факторов на качество обучения. При изучении влияния сна на риск развития депрессии среди обучающихся медицинских ВУЗов с использованием устройства мониторинга сна Fitbit Charge 2™ было установлено, что нестабильный сон повышал риск развития депрессии. Данные, получаемые с носимых устройств, позволили установить, что недостаточный сон, сменная работа и снижение физической активности способствуют развитию стрессового состояния у врачей. При помощи методов нейровизуализации и IoT устройств удалось установить снижение функций мозга у людей, лишенных сна. Использование датчиков и IoT технологий призваны определять влияние различных показателей активности на успешность обучения, общее психологическое состояние обучающихся медицинских ВУЗов и при необходимости дать обратную связь, направленную на корректировку режима отдыха.

Во многих исследованиях на тему использования IoT технологий в медицине рассматриваются примеры применения носимых устройств для оценки здоровья медицинских работников. Так, устройство Empatica E4 применяется для мониторинга частоты сердечного ритма, при помощи данного устройства установлено, что у врачей, работающих в отделениях интенсивной терапии, во время смены существенно повышается частота сердечных сокращений. Возможность постоянного мониторинга жизненных показателей врачей и обучающихся медицинских ВУЗов при помощи умных устройств снижает риск эмоционального и физического выгорания.

Основываясь на вышеизложенном, мы можем выделить 3 основных категории устройств, которые целесообразно применять в медицинском образовании: видеозаписывающие устройства – такие устройства позволяют записывать проведение операций, приемов и консультаций, разбирать снятое видео с обучающимися, отслеживать происходящее в режиме реального времени; датчики для мониторинга состояния здоровья, которые применяются как пациентами, так и обучающимися, данные устройства позволяют в режиме реального времени контролировать все жизненные показатели человека, предоставлять данные об уровне стресса, качестве сна и др.; сенсоры на основе акселерометров, гироскопов и других датчиков движения призваны отслеживать действия обучающихся, к примеру, во время проведения учебных заданий и дают возможность внести необходимые корректировки.

В первой категории устройств выделяются очки Google Glass, которые являются одним из наиболее востребованных IoT устройств в области медицинского образования. Очки включают в себя каме-

ру, акселерометр, гироскоп, магнитометр, датчик внешней освещенности, датчик приближения, микрофон, все это позволяет пользователям получать доступ к информации, общаться и погружаться в мир дополненной реальности. Google Glass показали свою эффективность для улучшения навыков у обучающихся хирургических специальностей. Например, при помощи этих очков был создан образовательный видеоролик по трансплантации печени от живого донора, который превосходит по эффективности традиционные текстовые и видеоматериалы [7]. Такие видеоролики обеспечивают уникальный вид от первого лица, погружая обучающихся в процесс обучения [8, 9]. Применение подобных технологий позволяет студентам посмотреть на процесс оказания помощи непосредственно глазами врача или иного медицинского работника, что способствует лучшему пониманию специфики той или иной области медицины. Создание интерактивных симуляционных сред и приложений дополненной реальности эффективно используются при обучении студентов нехирургических специальностей, так, созданная при помощи устройства Google Glass телесимуляция применялась для отработки навыков оказания экстренной медицинской помощи в случае возникновения чрезвычайных ситуаций с большим количеством пострадавших.

За последнее десятилетие существенно возросло производство устройств, относящихся ко второй категории – различных датчиков, позволяющих в режиме реального времени вести мониторинг показателей здоровья, уровня стресса, физической активности во время учебного процесса. Устройства, относящиеся к третьей категории, разрабатываются для отслеживания определенных действий обучающихся, в том числе при проведении операций, что позволяет скорректировать движения в процессе обучения, персонализировать обучение, улучшить понимание того, что требуется от врачей в конкретных ситуациях.

Создание «перевернутых классов» с использованием технологии Интернета вещей и различных датчиков позволяет проводить увлекательные интерактивные занятия. Использование таких платформы вместе с элементами машинного обучения позволяет собирать данные о вовлеченности обучающихся в образовательный процесс в режиме реального времени, оценивать физиологические параметры и давать рекомендации непосредственно во время занятий. Это способствует более активному обучению и способствует лучшей запоминаемости учебного материала.

## Выводы

В нашем исследовании изучались различные аспекты использования в медицинском образовании технологии Интернета вещей и применение в совокупности с ней устройств мониторинга, видеозаписи и различных носимых датчиков. Мы раскры-

ли влияние применения современных технологий на хирургическую подготовку и развитие нехирургического персонала. Устройства видеозаписи, подобные Google Glass, доказали свою эффективность в обучении медицинских работников за счет создания современных обучающих видеороликов, развития приложений дополненной реальности, создания эффекта полного погружения в процесс обучения. Они позволяют персонализировать занятия, дают обратную связь в режиме реального времени. Устройства на основе Интернета вещей активно используются при мониторинге физического состояния обучающихся, оценке режима работы и отдыха. В исследовании этой категории оценивались носимые устройства, такие как Fitbit, биометрические устройства, носимые на запястьях для мониторинга сна, частоты сердечных сокращений, физической активности и эмоционального состояния обучающихся. Результаты выявили связь между малым количеством сна и эмоциональным состоянием и благополучием. Непрерывный мониторинг частоты сердечных сокращений выявил значительное увеличение частоты, свидетельствующее об эпизодической тахикардии во время смен в отделениях интенсивной терапии. Более того, использование носимых устройств позволило оценить уровень выгорания среди медицинских работников, установить связь между характеристиками сна и развитием депрессии. Эти результаты подчеркивают важность постоянного мониторинга физического и эмоционального состояния с помощью технологии Интернета вещей для выявления потенциальных факторов риска. Интеграция технологий Интернета вещей в медицинское образование улучшает процесс обучения, делает его более увлекательным, способствует повышению успеваемости обучающихся. Результаты исследования показывают, что технология Интернета вещей способна произвести революцию в медицинском образовании. Внедрение технологий Интернета вещей в медицинское образование потенциально может изменить методологии обучения, предложить реалистичное моделирование, обеспечить обратную связь в режиме реального времени и повысить общее благосостояние практикующих врачей. Дополнительно следует обратить внимание на безопасность данных пациентов при использовании технологий Интернета вещей и их плавную интеграцию в существующие образовательные системы.

### Литература

1. Deloitte. *Medtech and the Internet of Medical Things. How connected medical devices are transforming health care.* URL: <https://www2.deloitte.com/global/en/pages/life-sciences-andhealthcare/articles/medtech-internet-of-medicalthings.html>
2. Statista. *Internet of Things (IoT) and nonIoT active device connections worldwide from 2010 to 2025.* URL: <https://www.statista.com/statistics/1101442/iot-number-of-connected-devicesworldwide/>
3. Sadoughi F, Behmanesh A, Sayfour N. *Internet of things in medicine: a systematic mapping study.* *Journal of biomedical informatics.* 2020;103:103383
4. Islam SR, Kwak D, Kabir MH, Hossain M, Kwak K-S. *The internet of*

*things for health care: a comprehensive survey.* *IEEE access.* 2015; 3:678-708.

5. Wu J-H, Wang S-C, Lin L-M. *Mobile computing acceptance factors in the healthcare industry: A structural equation model.* *International journal of medical informatics.* 2007; 76 (1): 66-77.
6. Nakhla J, Kobets A, De la Garza Ramos R, Haranballi N, Gelfand Y, Ammar A, et al. *Use of Google Glass to Enhance Surgical Education of Neurosurgery Residents: "Proof-of-Concept" Study.* *World neurosurgery.* 2017; 98:711.
7. Lee SA, Lee JM, Suh KS, Hong SK, Cho JH, Yi NJ, Lee KW. *Wearable recording video technology for surgical training in living donor liver transplantation.* *Annals of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 2020; 24(1): 38-43.
8. Aslani N, Behmanesh A, Garavand A, Maleki M, Davoodi F, Shams R. *The Virtual Reality Technology Effects and Features in Cardiology Interventions Training: A Scoping Review.* *Medical journal of the Islamic Republic of Iran.* 2022; 36: 77.
9. Jiang H, Vimalasvaran S, Wang JK, Lim KB, Mogali SR, Car LT. *Virtual Reality in Medical Students' Education: Scoping Review.* *JMIR medical education.* 2022; 8 (1): e34860.



# Перипарталная кардиомиопатия: диагноз исключения

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

## Peripartal cardiomyopathy: a diagnosis of exclusion

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

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** перипарталная кардиомиопатия, беременность, сердечная недостаточность

### Резюме

#### Перипарталная кардиомиопатия: диагноз исключения.

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

В настоящей статье рассмотрены подходы к диагностике и лечению перипарталной кардиомиопатии (ПКМП) с учетом актуальных национальных и международных рекомендаций.

ПКМП — это редко встречающаяся форма дилатационной кардиомиопатии, проявляющаяся клиникой сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка, возникающая к концу беременности или в течение пяти месяцев после родов у ранее здоровых женщин. ПКМП является диагнозом исключения, и его чаще всего следует дифференцировать с миокардитом, другими формами дилатационной и ишемической кардиомиопатий. Патогенез ПКМП, вероятно, вызван сочетанием сосудистых и гормональных нарушений, возникающих на поздних сроках беременности, приводящих к развитию сердечной недостаточности у лиц с генетической или другой предрасположенностью. При назначении медикаментозной терапии можно безопасно использовать бета-блокаторы, гидралазин, изосорбида динитрат и диуретики. При грудном вскармливании допустимо большинство стандартных препаратов для лечения сердечной недостаточности, однако информация о безопасности для сакубитрил-валсартана и ингибиторов натрий-глюкозного контртранспортера 2 пока недоступна. Исследуется эффективность назначения бромкриптина, который ингибирует высвобождение пролактина. Из-за состояния гиперкоагуляции в перинатальном периоде рекомендуется назначение антикоагулянтной терапии при ФВ < 30-35% или фибрилляции предсердий. Предпочтительны естественные роды, лактация не противопоказана.

**Ключевые слова:** перипарталная кардиомиопатия, беременность, сердечная недостаточность

*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 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. 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, ОТКЗ Медицинский институт 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 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. 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, ОТКЗ Медицинский институт 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 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. 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, ОТКЗ Медицинский институт 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 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. 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, ОТКЗ Медицинский институт 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 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: knto2015@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского*

## Abstract

## Peripartal cardiomyopathy: a diagnosis of exclusion

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

This article reviews approaches to the diagnosis and treatment of peripartum cardiomyopathy (PPCM), taking into account current national and international recommendations. PPCM is a rare form of dilated cardiomyopathy, manifesting as heart failure with left ventricular systolic dysfunction, occurring towards the end of pregnancy or within five months after childbirth in previously healthy women. PPCM is a diagnosis of exclusion and should most often be differentiated from myocarditis and other forms of dilated and ischemic cardiomyopathies.

The pathogenesis of PPCM is likely caused by a combination of vascular and hormonal disorders that occur in late pregnancy, leading to the development of heart failure in individuals with a genetic or other predisposition. Beta blockers, hydralazine, isosorbide dinitrate and diuretics can be used safely when drug therapy is prescribed. Most standard drugs for the treatment of heart failure are acceptable during breastfeeding, but safety information for sacubitril-valsartan and sodium-glucose countertransporter 2 inhibitors is not yet available. The effectiveness of administration of bromocriptine, which inhibits the release of prolactin, is being studied. Due to the hypercoagulable state in the perinatal period, anticoagulant therapy is recommended for EF < 30-35% or atrial fibrillation. Natural childbirth is preferred; lactation is not contraindicated.

Keywords: peripartum cardiomyopathy, pregnancy, heart failure

**П**ерипартальная кардиомиопатия (ПКМП), согласно национальным клиническим рекомендациям, является одной из форм дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и представляет собой серьезное, угрожающее жизни заболевание сердца, которое развивается у женщин в течение последних месяцев беременности или в течение 5 месяцев после родов [1].

По данным национальных и международных рекомендаций диагноз ПКМП правомочен при подтверждении снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 45%, с дилатацией левого желудочка или без нее, при отсутствии выявления других причин развития сердечной недостаточности [1, 2, 3].

Заболеваемость ПКМП колеблется от 1 на 96 родов в Нигерии, до 1 случая на 3000-4000 родов в США. Количество данных пациентов с годами растет, что, вероятно, связано с увеличением возраста первородящих и количества многоплодных беременностей в связи с активным использованием вспомогательных репродуктивных технологий [4, 5, 6].

Несмотря на то что ПКМП встречается нечасто, она может иметь серьезные последствия для здоровья как матери, так и ребенка. Примерно 60% случаев кардиогенного шока во время беременности или в раннем послеродовом периоде обусловлены перипартальной кардиомиопатией. Причины и механизмы развития ПКМП пока не до конца ясны, хотя некоторые факторы риска и патофизиологические процессы были идентифицированы.

В данной статье мы рассмотрим эпидемиологию, патофизиологию, факторы риска, клиническую картину, диагностику и современные подходы к лечению перипартальной кардиомиопатии.

Факторами риска развития ПКМП считают многоплодную беременность и рождение нескольких

детей, семейный анамнез, этническую принадлежность, курение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, преэклампсию, неадекватное и несбалансированное питание, возраст, длительное лечение агонистами  $\beta$  – адренорецепторов [2, 7]. ПКМП встречается в 3-4 раза чаще у афроамериканских женщин по сравнению с европеоидной расой, а самые низкие показатели наблюдаются среди латиноамериканских жителей [8].

Развитие ПКМП связано с увеличением возраста матери. Эта тенденция отражена в анализе данных США, который показал, что частота ПКМП составляет 1 на 1200 у женщин в возрасте 20-29 лет и 1 на 270 у женщин старше 40 лет [9]. Также по данным метаанализа 22 исследований пациентов с диагнозом ПКМП было выявлено, что преэклампсия присутствовала у 22% женщин с ПКМП по сравнению с 5% других беременностей [10]. Многочисленные исследования выявили генетический компонент развития ПКМП. До 20% случаев заболевания развивается у носительниц мутаций в генах, характерных для ДКМП. И в таких случаях дилатация полостей сердца рассматривается в качестве дебюта генетически-обусловленной ДКМП под воздействием неблагоприятных факторов (преэклампсия, эндотелиальная дисфункция и др.) [1]. Конкретные ассоциированные гены включают ген саркомерного белка тайтина (TTN), мутацию вблизи гена паратиреоидного гормона сосудистого гомеостаза (PTHrP), а также дистрофический ген [11, 12]. Однако генетическое происхождение ПКМП, скорее всего, не полностью пенетрантное, поскольку у большинства женщин нет семейного анамнеза ПКМП и не всегда развивается рецидив ПКМП при последующих беременностях [13].

В настоящее время точный патогенез развития ПКМП остается неизвестным. Предполагают влияние воспаления, аутоиммунных нарушений, а также

негативное воздействие пролактина, который на фоне повышенного окислительного стресса вызывает мощное эндотелиальное повреждение и дисфункцию миокарда. Учитывая связь ПКМП с преэклампсией, также считается, что плацентарные ангиогенные факторы могут обеспечивать общий патофизиологический механизм. У большинства пациенток установлены высокие титры антител к миокардиальным белкам. В отличие от дилатационной кардиомиопатии, при ПКМП обнаруживают высокие титры антител к тяжелым цепям миозина, коррелирующие с клинической картиной и функциональным классом хронической сердечной недостаточности [13].

Клиническая картина ПКМП включает типичные признаки и симптомы сердечной недостаточности: одышку при физической нагрузке, ортопноэ, пароксизмальную ночную одышку, отеки, дискомфорт в грудной клетке, повышенную утомляемость, слабость. При физикальном осмотре у пациенток обычно обнаруживаются тахипноэ, тахикардия, набухание яремных вен, хрипы в легких и периферические отеки. При тяжелом течении (при ФВ ЛЖ < 35%) развиваются аритмии, тромбоэмболические осложнения и кардиогенный шок [14].

Перипартальная КМП является диагнозом исключения. Чаще всего затруднения при диагностике связаны с недостаточной информированностью врачей об этой редкой патологии. При клинических проявлениях с нарастающей клиникой СН необходимо в первую очередь проводить дифференциальный диагноз с острым миокардитом, другими формами дилатационной и ишемической кардиомиопатий. Необходимо уточнить анамнез, подтверждающий появление симптомов СН в последние месяцы беременности или в первые месяцы после родов. Лабораторное тестирование должно включать проверку уровней N-концевого про-BNP (NT-pro BNP), которые существенно не изменяются во время беременности, но будут заметно повышены при ПКМП. При проведении ЭКГ чаще всего никаких нарушений не выявляется, но также могут быть зарегистрированы различные нарушения ритма или неспецифические изменения. Обязательно необходимо проведение ЭхоКГ для выявления дисфункции миокарда, дилатации ЛЖ или других полостей сердца, наличия внутрисердечного тромбоза [1, 15]. При затруднении в постановке диагноза рекомендовано рассмотреть возможность проведения коронароангиографии, МРТ сердца. По мнению экспертов, проведение эндомикардиальной биопсии миокарда не рекомендовано, в связи с отсутствием данных о дальнейшей тактике лечения при получении результатов биопсии в период беременности или должно использоваться в отдельных клинических ситуациях [1, 3, 6, 13]. Также показано генетическое тестирование и консультирование для исключения генетически-обусловленных случаев ДКМП [1].

Медикаментозная терапия ПКМП включает стандартное лечение систолической сердечной недо-

статочности, назначение антикоагулянтов и антиаритмических препаратов при наличии показаний, с учетом безопасности для плода или новорожденного при лактации (табл. 1).

При ПКМП разрешены кардиоселективные  $\beta$ -АБ, (метопролол, бисопролол) в случае их переносимости с мониторингом ЧСС и роста плода. Ингибиторы АПФ, БРА и ингибиторы ренина во время беременности противопоказаны, но их можно использовать после родов. Если лечение иАПФ необходимо во время лактации, разрешены к использованию беназеприл, каптоприл и эналаприл. Сакубитрил-валсартан, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов следует избегать во время беременности. С целью снижения постнагрузки могут применяться гидралазин и нитраты. Диуретики (фуросемид и гидрохлортиазид) используют преимущественно при наличии застоя крови в малом круге кровообращения, поскольку препараты этой группы могут вызвать уменьшение плацентарного кровотока. Для инотропной поддержки используют допамин и левосимендан, при необходимости, возможно проведение интраортальной баллонной контрпульсации и искусственного левого желудочка [1, 2, 4, 18]. По результатам исследований показано, что назначение бромкриптина, угнетающего секрецию пролактина, в комбинации с традиционной терапией СН значительно улучшает состояние пациенток и параметры ЭхоКГ [18]. Назначение бромкриптина рекомендовано сочетать с назначением антикоагулянтов в профилактических дозах [1].

Некоторые аспекты лечения перипартальной кардиомиопатии по сравнению с лечением других форм сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса заслуживают особого внимания. Гиперкоагуляционное состояние беременности, особенно в послеродовом периоде, повышает риск тромботических осложнений, включая тромбы левого желудочка и тромбоэмболические явления, которые возникают в 5-20% случаев. Таким образом, антикоагулянты могут рассматриваться в случае тяжелой дисфункции левого желудочка в перинатальном периоде до 8 недель после родов. В качестве антикоагулянтной терапии используют нефракционированный гепарин и низкомолекулярный гепарин под контролем уровня анти-Ха или антагонисты витамина К. Варфарин не следует применять во время беременности, но он безопасен в период лактации. В настоящее время избегают применения других оральных антикоагулянтов, поскольку они недостаточно изучены во время беременности и кормления грудью [1, 16].

Согласно рекомендациям, продолжительность лекарственной терапии должна быть не менее 6 месяцев после нормализации функции левого желудочка, а затем необходимо постепенно снижать дозировки препаратов [17].

Для определения сроков и способов родоразре-

**Препараты для лечения перипартальной кардиомиопатии**

| Препараты                                      | Показания   | Побочные эффекты   | Во время беременности | Во время лактации                           |
|--|---|--|-----------------------|---|
| Бета-блокаторы                                 | Стандартное лечение сердечной недостаточности (СН)  | Задержка внутриутробного развития (ЗВУР), брадикардия плода, гипогликемия                        | Да                    | Да  |
| Петлевые диуретики                             | Уменьшение отечного синдрома  | Гиповолемия и гипотония  | Да                    | Да  |
| Сосудорасширяющие средства: гидралазин нитраты | Снижение постнагрузки во время беременности   | Гипотония  | Да                    | Да  |
| Дигоксин                                       | Симптоматическое лечение СН   | -  | Да                    | Да  |
| Ингибиторы АПФ/БРА                             | Медикаментозная терапия для снижения постнагрузки в соответствии с рекомендациями                                       | ЗВУР, мертворождение, атрезия легких, маловодие, неонатальная гипотония, неонатальная смертность | Нет                   | Да, для эналаприла, каптоприла, бенazeприла |
| Антагонисты рецепторов альдостерона            | Медикаментозная терапия СН согласно рекомендациям   | Антиадренергические эффекты спиронолактона   | Нет                   | Да  |
| Сакубитрил-валсартан                           | Медикаментозная терапия СН согласно рекомендациям   | ЗВУР, мертворождение, атрезия легких, маловодие, неонатальная гипотония, неонатальная смертность | Нет                   | Нет данных у людей                          |
| Низкомолекулярный гепарин                      | Профилактика и лечение тромбоземболических осложнений во время беременности, переход к варфарину в послеродовом периоде | -  | Да                    | Да  |
| Варфарин                                       | Послеродовое лечение тромбоземболических осложнений   | Варфариновая эмбриопатия и фетопатия   | Нет                   | Да  |

шения необходимо использовать мультидисциплинарный подход, с участием врачей акушер-гинекологов, кардиологов, анестезиологов, неонатологов [18]. При стабильной гемодинамике рекомендуется не прерывать беременность, отдавая предпочтение естественным родам. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (АНА) и ESC, кесарево сечение может рассматриваться в случаях возникновения острой сердечной недостаточности [3].

У пациенток с развившимися на фоне ПКМП нарушениями сердечного ритма наиболее безопасными препаратами по данным FDA являются лидокаин и соталол (категория В). При наличии показаний во время беременности разрешено проведение кардиоверсии и дефибрилляции. Ранняя имплантация ИКД обычно не рекомендуется, поскольку у большинства пациенток ФВ ЛЖ  $\geq 35\%$  и имеет тенденцию к увеличению в течение 6 месяцев. АНА и ESC рекомендуют рассмотреть возможность использования носимых кардиовертеров – дефибрилляторов, оставляя врачам достаточно времени, необходимого для оценки и оптимизации терапии [18, 19].

Следует избегать применения эстрогенсодержащих контрацептивов в раннем послеродовом периоде, учитывая риск тромбоземболии на фоне систолической дисфункции. Безопасный и эффективный выбор включает подкожные имплантаты, высво-

бождающие прогестерон, или внутриматочную спираль. Для тех, кто не планирует в дальнейшем беременность, рекомендована перевязка маточных труб или вазэктомия.

Даже при полном восстановлении систолической функции риск рецидива и стойкой сердечной дисфункции при повторной беременности возникает в 30-50% случаев. Перед планированием беременности следует прекратить прием тератогенных препаратов и провести контрольное ЭхоКГ-исследование через три месяца. Оценка субклинической желудочковой дисфункции с помощью нагрузочного тестирования и эхокардиографической визуализации могут помочь выявить пациентов с более высоким риском рецидива. У женщин с восстановленной систолической функцией можно рассмотреть профилактическое применение  $\beta$ -блокаторов во время последующих беременностей. При наступлении беременности пациентки должны находиться под тщательным наблюдением во время всей продолжительности беременности и в течение 6 месяцев после родов [20].

Таким образом, перипартальная кардиомиопатия – это редко встречающаяся отдельная форма ДКМП, характеризующаяся чаще всего идиопатическим развитием сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в последнем триместре беременности или в послеродовом

периоде. ПКМП обычно проявляется симптомами сердечной недостаточности. Диагноз устанавливается на основании снижения ФВ ЛЖ < 45% по данным эхокардиографии и исключения других причин развития сердечной недостаточности. Лечение проводится мультидисциплинарной командой с использованием клинических рекомендаций по лечению СН со сниженной ФВ с модификацией безопасности назначения препаратов во время беременности и лактации. На сегодняшний день нет доказанной патогенетической терапии для данного заболевания, но продолжающиеся рандомизированные исследования оценивают подавление пролактина как терапевтический подход.

### Литература

1. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества. Дилатационная кардиомиопатия 2022 [https://scardio.ru/rekomendacii/proekty\\_rekomendaciy/](https://scardio.ru/rekomendacii/proekty_rekomendaciy/)
2. Davis M.B., Arany Z., McNamara D.M. et al. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):207-221.
3. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1096-1105.
4. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Mebazaa A, et al. EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. *European Journal of Heart Failure.* 2014; 16(5): 583-91.
5. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, et al. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J.* 2020; 41 (39):3787-3797.
6. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Golland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):207-221.
7. Karaye KM, Ishaq NA, Sa'idu H, et al. Incidence, clinical characteristics, and risk factors of peripartum cardiomyopathy in Nigeria: results from the PEACE Registry. *ESC Heart Fail.* 2020;7(1):235-243
8. Hagbikia A., Podewski E., Libhaber E. et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2013;108(4):366.
9. Koltz D., Khera S., Aronow W.S. Temporal Trends in Incidence and Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy in the United States: A Nationwide Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2014;4;3(3):e001056.
10. Sliwa K, Petrie M.C., Hilfiker-Kleiner D. et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:951-962.
11. Lee Y.Z.J., Judge D.P. The role of genetics in peripartum cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res.* 2017;10(5-6):437-445. DOI: 10.1007/s12265-017-9764-y.
12. Goli R, Li J, Brandimarto J, et al. Genetic and phenotypic landscape of peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;143(19):1852-1862.
13. Hilfiker-Kleiner D, Hagbikia A, Nonhoff J. et al. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 2015;1090-1097.
14. Aksu U., Topcu S., Gulcu O., Tanboga I.H. Peripartum cardiomyopathy and ventricular thrombus: A case report and review of literature. *North Clin Istanbul.* 2018;5(2):145-147.
15. Sanusi M, Momin ES, Mannan V, et al. Using echocardiography and biomarkers to determine prognosis in peripartum cardiomyopathy: a systematic review. *Cureus.* 2022;14(6):e26130.
16. Aksu U., Topcu S., Gulcu O., Tanboga I.H. Peripartum cardiomyopathy and ventricular thrombus: A case report and review of literature. *North Clin Istanbul.* 2018;5(2):145-147.
17. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie M.C., et al. Current state of knowledge on etiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from Heart Failure Association of European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart. Fail.* 2010; 12: 767-778.
18. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018;(3):91-134.
19. Carlson S, Gravely A, Adabag S. Trajectory of left ventricular ejection fraction among individuals eligible for implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021;44(5):800-806.
20. Elkayam U. Risk of subsequent pregnancy in women with a history of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(15):1629-1636.

# Диагностическая связь вариабельности сердечного ритма и аритмических изменений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей ишемической болезнью сердца после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики

А.А. Анатова, Э.Р. Махмудова, Р.Г. Хабчабов, А.А. Абдуллаев, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова

## Diagnostic relationship between heart rate variability and arrhythmic changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant coronary heart disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty

A. Anatova, E. Makhmudova, R. Khabchabov, A. Abdullaev, R. Gafurova, U. Islamova

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Махачкала

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма; аритмия; хроническая обструктивная болезнь легких; ишемическая болезнь сердца; чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

### Резюме

Диагностическая связь вариабельности сердечного ритма и аритмических изменений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, и сопутствующей ишемической болезнью сердца после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики

А.А. Анатова, Э.Р. Махмудова, Р.Г. Хабчабов, А.А. Абдуллаев, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова

По данным ВОЗ на 17 ноября 2023 г., хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 3-й позицию по смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн. человек. ХОБЛ и проблемы с сердцем, часто имеют схожие симптомы и признаки, причины и факторы риска. Наиболее

*Анатова Аминат Анатовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: anatovaamina@mail.ru*

*Махмудова Эльмира Рашидбековна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: makhmudova05@mail.ru*

*Хабчабов Рустам Газимагомедович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: rustam033@gmail.com*

*Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: aligadzhi@yandex.ru*

*Гафурова Разият Магомедтагировна, доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: gafurova-1965@mail.ru*

*Исламова Уммет Абдулхакимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: islamova-u-a@yandex.ru*

распространенные среди них: ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), мерцательная аритмия (ФП) и артериальная гипертензия (АГ). Результаты крупных популяционных исследований показывают, что у пациентов с ХОБЛ риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2-3 раза выше, чем у больных только с ХОБЛ. Нарушение ритма сердца, наиболее распространено при сердечной патологии и у пациентов с ХОБЛ, изучаются различные патофизиологические механизмы развития аритмий. В последнее время появляется все больше доказательств того, что дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС), включая симпатическую и парасимпатическую иннервацию, а также взаимодействие между ними, принимают участие в патогенезе аритмий у больных с ХОБЛ и сопутствующей патологией сердца. Несмотря на растущее количество доказательств связи между дисфункцией ВНС и развитием нарушений ритма сердца, остаются неясным, может ли нарушения в ВНС предсказать развитие опасных для жизни аритмий. Несколько популяционных исследований показали, что более низкая вариабельность сердечного ритма (ВСР) связана с повышенным риском впервые возникших опасных аритмий.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма; аритмия; хроническая обструктивная болезнь легких; ишемическая болезнь сердца; чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

### Abstract

## Diagnostic relationship between heart rate variability and arrhythmic changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant coronary heart disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty

*A. Anatova, E. Makhmudova, R. Khabchabov, A. Abdullaev, R. Gafurova, U. Islamova*

According to WHO data as of November 17, 2023, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ranks third in death in the world. About 2.8 million people die from COPD every year. COPD and heart problems often have similar symptoms and signs, causes and risk factors. The most common among them are: coronary heart disease (CHD), heart failure (HF), atrial fibrillation (AF) and arterial hypertension (AH). Results from large population-based studies show that patients with COPD have a 2- to 3-fold higher risk of death from cardiovascular disease than patients with COPD alone. Heart rhythm disturbances are most common in cardiac pathology and in patients with COPD; various pathophysiological mechanisms for the development of arrhythmias are being studied. Recently, there has been increasing evidence that dysfunction of the autonomic nervous system (ANS), including sympathetic and parasympathetic innervation, as well as the interaction between them, is involved in the pathogenesis of arrhythmias in patients with COPD and concomitant cardiac pathology. Despite growing evidence of an association between ANS dysfunction and the development of cardiac arrhythmias, it remains unclear whether ANS dysfunction can predict the development of life-threatening arrhythmias. Several population-based studies have shown that lower heart rate variability (HRV) is associated with an increased risk of new-onset dangerous arrhythmias.

Key words: heart rate variability; arrhythmia; chronic obstructive pulmonary disease; cardiac ischemia; percutaneous transluminal coronary angioplasty.

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это ряд заболеваний, поражающих легкие. Включает в себя хронический обструктивный бронхит, хронический гнойный обструктивный бронхит, эмфизему лёгких (вторичную, возникшую как морфологическое изменение в лёгких в результате длительной бронхиальной обструкции), пневмосклероз, лёгочную гипертензию, хроническое лёгочное сердце [1]. В тоже время, ХОБЛ оказывает значительное влияние на функцию сердца, затрагивая правый и левый желудочки и лёгочные кровеносные сосуды [2].

ХОБЛ включает в себя хроническую воспалительную реакцию в дыхательных путях и лёгких, приводящую к стойкому ограничению воздушного потока. Системные воспалительные состояния у пациентов с ХОБЛ могут усугублять развитие ате-

росклероза, повышая риск ВСС. Это состояние имеет тенденцию к ухудшению с течением времени и часто вызвано воздействием вредными частиц в воздухе или курением [3].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 году позиция ХОБЛ была 4-й по частоте причин смертности и 12-й по наиболее частой причине заболеваемости. По данным ВОЗ на 17 ноября 2023 г., ХОБЛ занимает 3-й позицию по смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн. человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [4].

ХОБЛ и проблемы с сердцем, часто имеют схожие симптомы и признаки, причины и факторы риска. Наиболее распространенные среди них: ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), мерцательная аритмия (ФП) и

артериальная гипертензия (АГ) [5]. По мнению некоторых авторов, ИБС являются одной из основных причин первичных и повторных госпитализаций больных ХОБЛ, а также одной из основных причин их смертности [6]. Результаты крупных популяционных исследований показывают, что у пациентов с ХОБЛ риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2-3 раза выше, чем у больных только с ХОБЛ. Заболеваемость ХОБЛ и ИБС прогрессивно увеличивается с возрастом, а у пациентов старше 40 лет довольно часто встречается их сочетание [7]. Существует прямая зависимость риска смерти от величины объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) – основного количественного критерия бронхиальной обструкции [8]. Результаты исследований по изучению сочетания ХОБЛ и сердечной патологии свидетельствуют о достаточно большом разбросе частоты такого сочетания. Так, в исследовании VALIANT среди больных острым инфарктом миокарда (ИМ) около 9% больных имели сопутствующую ХОБЛ, тогда как у больных ХОБЛ смертность составляла 30%, а при отсутствии ХОБЛ – только 19%. Более 27% пациентов с ХОБЛ в этом исследовании имели СН на исходном уровне [9]. В другом крупном исследовании сопутствующая патология коронарных артерий встречалась в 33,6% госпитализаций пациентов с ХОБЛ [10]. В России ХОБЛ является одной из важнейших причин развития хронической СН (13% случаев) после артериальной гипертензии (88% случаев) и ишемической болезни сердца (59% случаев) [11].

Нарушение ритма сердца, наиболее распространено при сердечной патологии и у пациентов с ХОБЛ, изучаются различные патофизиологические механизмы развития аритмий. В последнее время появляется все больше доказательств того, что дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС), включая симпатическую и парасимпатическую иннервацию, а также взаимодействие между ними, принимают участие в патогенезе аритмий у больных с ХОБЛ и сопутствующей патологией сердца [12].

Несмотря на растущее количество доказательств связи между дисфункцией ВНС и развитием нарушений ритма сердца, остаются неясным, может ли нарушения в ВНС предсказать развитие опасных для жизни аритмий. Несколько популяционных исследований показали, что более низкая вариабельность сердечного ритма (ВСР) связана с повышенным риском впервые возникших опасных аритмий [13].

Таким образом, оценка коморбидности (в первую очередь ССЗ) у больных ХОБЛ является важным компонентом клинического прогноза [14]. В группу риска по развитию нарушений ритма входят пациенты ХОБЛ с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, прежде всего ИБС, пациенты, прошедшие через чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику ЧТКА). Направленное выявление коморбидности позволяет учитывать индивидуальные особенности пациента при выбо-

ре фармакотерапии для продления качества жизни пациентов. Исследование связи ХОБЛ с риском развития жизнеугрожающих аритмий считается важным, поскольку оно может иметь значение для ведения этих пациентов. Связь между ХОБЛ и аритмией, до конца не изучена и необходимы более серьезные доказательства этого существования.

## Цель исследования

Изучить диагностическую связь вариабельности сердечного ритма с развитием нарушений ритма сердца у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС, которым проведена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

## Материал и методы исследования

В ретроспективное исследование вошли 129 пациентов, 78 (60,5%) мужчин и 51 (39,5%) женщина. Пациенты с обострением ХОБЛ различной степени тяжести, n=66 (51,2%), и часть из них имеют сопутствующую сердечную патологию – ИБС, они поступили в стационар в связи с обострением стенокардии n=63 (48,8%). Соответственно, пациентам с обострением стенокардии n=63 была проведена ЧТКА в отделении неинвазивной хирургии, клинической больницы № 2.

Больные были разделены на две группы, в 1-ю (основную) группу вошли n=63 пациента с ХОБЛ, после ЧТКА, во 2-ю (контрольную) группу вошли n=66 с обострением диагноза ХОБЛ.

Количество установленных стентов у пациентов из основной группы было следующим: один стент n=19, два стента n=31, три и более стентов n=13. В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов.

Надо отметить, что за указанный период времени 2021-2023 гг., примерно 55% установленных стентов, были голометаллические, не покрытые лекарственным веществом, эти стенты являются первым поколением стентов. И только 45% стентов второго поколения с лекарственным покрытием.

В исследование не вошли пациенты с:

1. ПредХОБЛ;
2. 4 стадия ХОБЛ;
3. фибрилляция и трепетание предсердий;
4. синоаурикулярная и атриовентрикулярная блокада;
5. психическое заболевание;
6. не подписавшие письменное согласие;
7. отказавшиеся от дальнейшего обследования.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование – сбор жалоб и анамнеза, физикальные и инструментальные методы обследования, общий и биохимический анализы крови, компьютерная томография, спирография, электрокардиографическое (ЭКГ) исследование и т.д.

Дополнительно всем пациентам проводилось суточное мониторирование (СМ ЭКГ) с оценкой ва-



## Клиническая характеристика пациентов

| Показатель                                   | 1-я группа<br>n=63 | 2-я группа<br>n=66 | p     |
|--|--------------------|--------------------|-------|
| Возраст, годы (M±SD)                         | 54,2±8,6           | 57,5±9,7           | 0,082 |
| Мужской пол, n (%)                           | 40 (63,5)          | 38 (57,6)          | 0,060 |
| Женский пол, n (%)                           | 23 (36,5)          | 28 (42,4)          | 0,060 |
| Продолжительность ХОБЛ, лет (M±m)            | 11,7±6,6           | 13,0±8,1           | 0,075 |
| Стадия 1 — лёгкое течение ХОБЛ, n (%)        | 14 (22,2)          | 15 (22,7)          | 0,006 |
| Стадия 2 — среднетяжёлое течение ХОБЛ, n (%) | 37 (58,7)          | 35 (53,0)          | 0,057 |
| Стадия 3 — тяжёлое течение ХОБЛ, n (%)       | 12 (19,1)          | 16 (24,2)          | 0,063 |
| Продолжительность ИБС, лет (M±m)             | 5,2±3,9            | -                  | -     |
| Фракция выброса ЛЖ, (M±SD)                   | 53,6±5,0           | 51,4±6,2           | 0,061 |
| Гипертрофия правых отделов сердца, n (%)     | 39 (61,9)          | 33 (50,0)          | 0,119 |
| Гипертрофия левых отделов сердца, n (%)      | 17 (27,0)          | 11 (16,7)          | 0,124 |
| Артериальная гипертензия, n (%)              | 21 (33,3)          | 27 (40,9)          | 0,078 |
| Сахарный диабет, n (%)                       | 11 (17,5)          | 9 (13,6)           | 0,123 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , (M±SD)              | 24,8±6,8           | 25,5±7,3           | 0,028 |
| Курение, n (%)                               | 35 (35,6)          | 31 (47,0)          | 0,086 |
| Низкая физическая активность, n (%)          | 39 (61,9)          | 44 (66,7)          | 0,050 |
| Установленные стенты:                        |                    |                    |       |
| 1 стент, n (%)                               | 19 (30,2)          | -                  | -     |
| 2 стента, n (%)                              | 31 (49,2)          | -                  | -     |
| 3 и более стента, n (%)                      | 13 (20,6)          | -                  | -     |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, ИМТ – индекс массы тела, p<0,05 – стандартное отклонение.

риабельности сердечного ритма и аритмических показателей; для этой цели использовался многофункциональный монитор «Кардиотехника-07-АД-3/12Р», Россия. Первое обследование проводилось после острого периода, на 2-3-е сутки, а заключительное – через 12 мес. Оценивали следующие показатели ВСП.

### Неспектральные показатели:

SDNN – стандартное отклонение всех нормальных интервалов RR в течение 24-часового периода, является наиболее часто используемым показателем ВСП во временной области (норма=30-100 мс);

rMSSD – представляет собой квадратный корень из квадратов последовательных разностей между интервалами RR, по сути, среднее изменение интервала между комплексами (норма=20-50 мс);

pNN50 – процент интервалов >50 мс, отличающихся от предыдущего интервала (норма=6,3 ± 0,8%);

SDANN – стандартное отклонение 5-минутных средних интервалов RR, представляет собой «сглаженную» версию SDNN (норма=92-162 мс);

### Спектральные показатели:

HF, мс<sup>2</sup> – суммарная мощность высокочастотного компонента ВСП, мощность в диапазоне 0,15-0,4 Гц (норма=975 ± 203 мс<sup>2</sup>);

LF, мс<sup>2</sup> – суммарная мощность низкочастотного компонента ВСП, мощность в диапазоне 0,04-0,15 Гц (норма=1170 ± 416 мс<sup>2</sup>);

VLF, мс<sup>2</sup> – суммарная мощность очень низкочастотного компонента ВСП, мощность в диапазоне ≤ 0,04 Гц. (норма=1542 ± 145 мс<sup>2</sup>);

LF/HF – индекс соотношения мощностей спектра диапазонов низких LF и высоких частот HF, усл. ед. (норма 0,7-1,5).

Нормальные значения ВСП, использованные в исследовании, соответствуют национальным рекомендациям [15].

Соответственно, мы провели анализ аритмических показателей по результатам СМ ЭКГ.

Наше нерандомизированное ретроспективное исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Перед включением в исследование от каждого пациента было получено информированное согласие.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Excel и Statistica

9.0. Полученные результаты представлены как доля от общего числа, равная 100%, а также среднее и стандартное отклонение « $M \pm SD$ ». Относительную значимость различий между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Абсолютную значимость различий между группами определяли путем анализа четырехпольной таблицы (критерий хи-квадрат), коэффициента сопряженности Пирсона. Статистической значимостью распределения признака в выборке считали значения при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Анализ первичного обследования ВСР показал, что на 2-3 сут. показатели SDNN, SDANN и RMSSD, которые отражают активность парасимпатической нервной системы, были снижены в обеих группах и находились ниже референсных границ. На это указывали показатель рNN50, который был ниже нормативных значений, соотношение 1-й гр.  $3,6 \pm 0,9$  к 2-й гр.  $3,9 \pm 1,2$  ( $p=0,034$ ) и частотная величина HF  $444,2 \pm 124,3$  к  $399,0 \pm 100,2$  ( $p=0,065$ ). В обеих группах отмечалась высокая активность симпатической иннервации, частотных компонентов VLF, LF и индекса LF/HF, соотношение роста VLF в 1-й группе, по отношению ко 2-й –  $1834,1 \pm 306,5$  и  $2017,4 \pm 371,2$  ( $p=0,037$ ), LF до  $1761,3 \pm 469,8$  и  $1808,6 \pm 454,3$  ( $p=0,046$ ), а сдвиг индекса LF/HF  $3,06$  к  $3,45$  ( $p=0,040$ ). Все величины ВСР представлены в таблице 2.

По окончании исследования (12 мес.), показатели SDNN, SDANN, RMSSD и рNN50, значимо подросли показатели парасимпатической активности в обеих группах, но они не достигли референсных границ, что говорило о сохраняющейся ригидности сердечного узла. Это подтверждают показатели рNN50 и HF, которые более значимо отражают вагусную активность, соотношение 1-й и 2-й группы следующие – рNN50  $4,7 \pm 2,6$  к  $4,4 \pm 1,9$ , ( $p=0,044$ ) и HF  $634,7 \pm 192,2$  к  $581,6 \pm 175,5$ , ( $p=0,001$ ). Такие же изменения в спектральных «симпатических» показателях VLF, LF и индекса LF/HF, которые двигались в сторону нормативных значений в обеих группах; VLF  $1646,1 \pm 275,4$  и  $1790,4 \pm 315,1$ , ( $p=0,035$ ) LF  $1249,6 \pm 244,7$  и  $1374,8 \pm 280,4$ , ( $p=0,013$ ) и LF/HF  $1,97$  и  $2,38$ , ( $p=0,046$ ). Все эти изменения, свидетельствуют о некоей стабилизации между симпатической и парасимпатической нервной системой, чего не отмечалось 12 мес. назад. Остальные показатели ВСР представлены в таблице 3.

Надо сразу отметить, что по изначальным результатам СМ ЭКГ во многих случаях наблюдались комбинированные виды аритмий. Соответственно, пациентов с нарушением ритма сердца в виде наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ) и желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), менее 200 ед./сут., мы посчитали, как «отсутствие аритмии»: в 1-й группе у  $n=19$  (30,2%), во 2-й гр. у  $n=23$  (34,8%),  $p=0,050$ . В обеих группах присутствовали следующие наруше-

ния ритма сердца (табл. 4), из которых можно отметить групповые НЖЭ: 1-я группа –  $n=5$  (7,9%) и 2-я гр. –  $n=7$  (10,6%),  $p=0,046$ , и эпизоды пароксизма трепетания/фибрилляции предсердий (ЭП Т/ФП): 1-я группа –  $n=4$  (6,3%) и 2-я гр. –  $n=6$  (9,1%),  $p=0,050$ . Среди желудочковых нарушений ритма сердца можно отметить полиморфные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ): 1-я группа –  $n=7$  (11,1%) и 2-я гр. –  $n=3$  (4,5%),  $p=0,122$ , групповые ЖЭ: 1-я группа –  $n=6$  (9,5%) и 2-я гр. –  $n=3$  (4,5%),  $p=0,097$  и ранние ЖЭ: 1-я группа –  $n=8$  (12,7%) и 2-я гр. –  $n=5$  (7,6%),  $p=0,085$ .

Спустя 12 мес., НЖЭ и ЖЭ со значением менее 30 ед./час, в 1-й группе была у  $n=16$  (25,4%), во 2-й гр. у  $n=20$  (30,3%),  $p=0,055$  и произошли следующие аритмические изменения в обеих группах (табл. 5), опять отметим групповые НЖЭ: 1-я группа –  $n=7$  (11,1%) и 2-я гр. –  $n=9$  (13,6%),  $p=0,044$ , и ЭП Т/ФП: 1-я группа –  $n=5$  (7,9%) и 2-я гр. –  $n=8$  (12,1%),  $p=0,069$ . Среди желудочковых нарушений ритма сердца, также отметим полиморфные ЖЭ: 1-я группа –  $n=8$  (12,7%) и 2-я гр. –  $n=5$  (7,6%),  $p=0,085$ , групповые ЖЭ: 1-я группа –  $n=7$  (11,1%) и 2-я гр. –  $n=4$  (6,0%),  $p=0,090$  и ранние ЖЭ: 1-я группа –  $n=9$  (14,3%) и 2-я гр. –  $n=5$  (7,6%),  $p=0,107$ . Как видно из представленных показателей аритмий, в обеих группах произошёл небольшой, но рост нарушений ритма сердца.

Таким образом, можно отметить следующие этапы проведенного исследования, диагностический анализ ВСР показал, что изначально в обеих группах преобладала симпатическая активность ВНС, мы считаем, что это во многом связано с беспокойством пациентов за состояние своего здоровья и неким дискомфортом пребывания в больнице. Беспокойство – это чувство, с которым сталкивался каждый человек, которое сопровождается отрицательным эмоциональным состоянием, сопровождается чувством неопределенности и ожиданием неприятных событий. Через 12 месяцев, при повторном обследовании, наши пациенты прибодрились, и на них меньше влияла медицинская среда, что способствовало некоей стабилизации ВНС. Такого наше мнение, оно может быть неверным, но факт того, что через 1 год показатели ВСР улучшились, а аритмические показатели немного ухудшились, говорит в пользу нашего предположения. Считается, что значительное ухудшение показателей ВСР в сторону симпатической или парасимпатической нервной системы, является основным предиктором риска развития жизнеугрожающих аритмий сердца.

Исследование ВСР показало, что изначально у пациентов обеих групп преобладала симпатическая активность ВНС, изменения в 1-й основной группе были следующими: показатель VLF снизился с  $1834,1 \pm 306,5$  до  $1646,1 \pm 275,4$  при норме  $=1542 \pm 145$  мс<sup>2</sup>, на 10,3% ( $p=0,019$ ). Аналогичное снижение значения LF с  $1761,3 \pm 469,8$  до  $1249,6 \pm 244,7$  при норме  $=1170 \pm 416$  мс<sup>2</sup>, на 29,1% ( $p=0,043$ ), практически стабилизировался индекс

LF/HF с 3,06 до 1,97 при норме=0,7-1,5 ед., на 35,6% ( $p=0,085$ ). Соответственно, подросли основные параметры вагусного влияния: SDNN с  $33,0 \pm 11,2$  до  $39,7 \pm 26,3$  при норме=30-100 мс., на 16,9% ( $p=0,152$ ) и рNN50 с  $3,6 \pm 0,9$  до  $4,7 \pm 2,6$  при норме=6,3  $\pm$  0,8%, на 23,4% ( $p=0,037$ ). Фактически, сравнимые изменения ВСР у пациентов 2-й контрольной группы, которые наглядно отражены в таблице 2-3.

В недавнем проведенном исследовании Войченко Т.Ю. и соавт. изучали вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Они отмечают, что наименьшие значения вариабельности ритма сердца регистрируются при сочетании ИБС с ХОБЛ, что проявляется выраженной симпатикотонией, при относительном дефиците парасимпатических влияний на сердечный ритм. Снижение вегетативного контроля сердечной деятельности при сочетанной патологии (ИБС и ХОБЛ) увеличивает уязвимость миокарда к жизнеопасным аритмиям и характеризуется более высоким риском внезапной сердечной смерти [16].

Однако, вне обострения ХОБЛ, нервная модуляция сердечного ритма может быть резко изменена, о чем свидетельствуют некоторые исследования, и интерпретацию результатов ВСР следует проводить в контексте клинического состояния пациентов. Например, Каббах et al. [17] обнаружили более высокие значения парасимпатической влияния ВСР у пациентов с ХОБЛ вне обострения. Аналогичным образом, Замаррон et al. [18] выявили более высокую мощность спектральных компонентов HF, LF:HF и общую мощность несектральных частот SDNN, RMSSD и рNN50 у пациентов со стабильным течением ХОБЛ по сравнению с пациентами в остром периоде, а Tseng et al. [19] подтвердили большее увеличение HF и снижение LF:HF у выписанных пациентов, в сравнении с пациентами отделения неотложной помощи, которые нуждаются в госпитализации. В совокупности, поскольку на показатели ВСР влияют разнообразные физиологические факторы, интерпретация результатов нуждается в клинической

контекстуализации данных.

Физиологически существует сложное взаимодействие между различными системами органов в организме в ответ на постоянно меняющуюся окружающую среду. Эти взаимодействия, направленные на поддержание гомеостаза, приводят к более высокой сложности физиологических временных рядов, которые могут быть уменьшены у пациентов с хроническими заболеваниями, что может изменить/уменьшить влияние на временные интервалы RR [20].

Анализ нарушений ритма показал, что в обеих группах не наблюдались серьезные жизнеугрожающие аритмии в виде эпизодов желудочковых тахикардий или трепетаний/фибрилляций предсердий. В тоже время, градация желудочковых экстрасистол по Лауну — Вольфу — Райану говорит, что наиболее опасными и требующими лечения являются полиморфные ЖЭ, парные и групповые ЖЭ, а также ранние ЖЭ типа «R на T», исходя из этого, мы акцентируем ваше внимание на них. В тоже время, мы отметим, что все представленные аритмии в обеих группах (табл. 4-5) прогрессировали. Итак, по окончанию исследования (соотношение от 1-й к 2-й группе): полиморфные ЖЭ на 1,6% и 3,0%,  $p=0,002$ ; парные ЖЭ на 4,8% и 4,5%,  $p=0,005$ ; групповые ЖЭ на 1,6% и 1,5%,  $p=0,003$ ; ранние ЖЭ на 1,6% и 0,0%,  $p=0,090$ .

Аритмии часто возникают у пациентов с ХОБЛ. Были предложены две основные гипотезы аритмогенеза при ХОБЛ: первая гипотеза (электропатия) предполагает гипоксемию, гиперкапнию и кислотно-щелочные нарушения как три основных аритмогенных триггера, связанных с ХОБЛ. Вторая гипотеза предполагает вегетативную нейропатию, как триггер аритмогенности [21]. К первой гипотезе следует добавить структурные и органические изменения миокарда при ХОБЛ, и особенно при ИБС, которые являются основными предикторами риска развития желудочковых аритмий и смерти. Вторая гипотеза, менее предположительна в нашем исследовании, ведь показатели ВСР за 12 месяцев только

Табл.2

Изначальные показатели вариабельности сердечного ритма ( $M \pm SD$ )

| Показатель           | 1-я группа<br>(n=63) | 2-я группа<br>(n=66) | p     |
|----------------------|----------------------|----------------------|-------|
| SDNN, мс             | $33,0 \pm 11,2$      | $41,5 \pm 16,1$      | 0,072 |
| SDANN, мс            | $61,3 \pm 20,5$      | $67,1 \pm 18,9$      | 0,050 |
| RMSSD, мс            | $18,6 \pm 8,0$       | $23,7 \pm 5,6$       | 0,031 |
| рNN50, %             | $3,6 \pm 0,9$        | $3,9 \pm 1,2$        | 0,034 |
| VLF, мс <sup>2</sup> | $1834,1 \pm 306,5$   | $2017,4 \pm 371,2$   | 0,037 |
| LF, мс <sup>2</sup>  | $1761,3 \pm 469,8$   | $1808,6 \pm 454,3$   | 0,046 |
| HF, мс <sup>2</sup>  | $444,2 \pm 124,3$    | $399,0 \pm 100,2$    | 0,065 |
| LF/HF, усл.ед.       | 3,06                 | 3,45                 | 0,040 |

Показатели variability сердечного ритма через 12 месяцев ( $M \pm SD$ )

| Показатель           | 1-я группа<br>(n=63) | 2-я группа<br>(n=66) | p     |
|----------------------|----------------------|----------------------|-------|
| SDNN, мс             | 39,7±26,3            | 47,2±21,0            | 0,065 |
| SDANN, мс            | 69,8±34,8            | 73,6±24,7            | 0,070 |
| RMSSD, мс            | 29,0±17,4            | 26,2±10,3            | 0,016 |
| pNN50, %             | 4,7±2,6              | 4,4±1,9              | 0,044 |
| VLF, мс <sup>2</sup> | 1646,1±275,4         | 1790,4±315,1         | 0,035 |
| LF, мс <sup>2</sup>  | 1249,6±244,7         | 1374,8±280,4         | 0,013 |
| HF, мс <sup>2</sup>  | 634,7±192,2          | 581,6±175,5          | 0,001 |
| LF/HF, усл.ед.       | 1,97                 | 2,38                 | 0,046 |

Табл. 4

Изначальные аритмические показатели, n (%)

| Показатель                          | 1-я группа<br>(n=63) | 2-я группа<br>(n=66) | p     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| НЖЭ или ЖЭ, менее 200 ед./сут.      | 19 (30,2)            | 23 (34,8)            | 0,050 |
| НЖЭ, более 30 ед./час               | 9 (14,3)             | 12 (18,2)            | 0,053 |
| НЖЭ по типу аллоритмии              | 6 (9,5)              | 9 (13,6)             | 0,064 |
| Парные НЖЭ                          | 8 (12,7)             | 7 (10,6)             | 0,033 |
| Групповые НЖЭ (от 3 и более подряд) | 5 (7,9)              | 7 (10,6)             | 0,046 |
| ЭП Т/ФП                             | 4 (6,3)              | 6 (9,1)              | 0,050 |
| ЖЭ, более 30 ед./час                | 15 (23,8)            | 12 (18,2)            | 0,069 |
| ЖЭ по типу аллоритмии               | 13 (20,6)            | 9 (13,6)             | 0,093 |
| Полиморфные ЖЭ                      | 7 (11,1)             | 3 (4,5)              | 0,122 |
| Парные ЖЭ                           | 6 (9,5)              | 2 (3,0)              | 0,133 |
| Групповые ЖЭ (от 3 и более подряд)  | 6 (9,5)              | 3 (4,5)              | 0,097 |
| Ранние ЖЭ (типа «R на T»)           | 8 (12,7)             | 5 (7,6)              | 0,085 |

Примечание: НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЭП Т/ФП – Эпизоды пароксизма трепетания/фибрилляции предсердий  $p < 0,05$  – стандартное отклонение.

улучшились, но на начальном этапе (стационар) обследования пациентов, синусовый ритм был ригидный в обеих группах.

Недавние исследования показали, что ХОБЛ может быть причиной развития аритмий и фатальных аритмий. Комплексное исследование, проведенное Русиновичем и соавт. [21] показали, что обострение ХОБЛ в сочетании с ИБС связано с высокой частотой аритмий, а пациенты, не получающие антиаритмическую терапию, могут увеличить риск возникновения аритмий. Руснак и др. [22] отметили, что пациенты с ХОБЛ, у которых были выявлены желудочковые аритмии, были связаны с более высоким уровнем смертности от всех причин. Более низкий объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) связаны с более высоким риском фибрилляции предсердий [23]. Исследование связи ХОБЛ с ИБС считается важным, поскольку оно может иметь значение

для ведения этих пациентов.

## Заключение

Проведенное исследование показало, что у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и в сочетании с ишемической болезнью сердца, выявлены практически одинаковые периодические результаты показателей variability сердечного ритма и аритмий сердца. В то же время мы не выявили диагностическую ценность variability ритма сердца, в стационарном периоде отмечалась симпатическая активность у пациентов обеих групп. Повторное обследование (через 12 месяцев) показало фактическое восстановление парасимпатической иннервации в среднем на 23%,  $p < 0,05$ , на это указывали параметры неспектральных и спектральных частот variability сердечного ритма. В то же время, восстановление вегетативного

## Показатели аритмии через 12 месяцев, n (%)

| Показатель                          | 1-я группа<br>(n=63) | 2-я группа<br>(n=66) | p     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| НЖЭ или ЖЭ, менее 200 ед./сут.      | 16 (25,4)            | 20 (30,3)            | 0,055 |
| НЖЭ, более 30 ед./час               | 11 (17,5)            | 15 (22,7)            | 0,065 |
| НЖЭ по типу аллоритмии              | 8 (12,7)             | 12 (18,2)            | 0,076 |
| Парные НЖЭ                          | 9 (14,3)             | 10 (15,2)            | 0,012 |
| Групповые НЖЭ (от 3 и более подряд) | 7 (11,1)             | 9 (13,6)             | 0,044 |
| ЭП Т/ФП                             | 5 (7,9)              | 8 (12,1)             | 0,069 |
| ЖЭ, более 30 ед./час                | 17 (27,0)            | 14 (21,2)            | 0,067 |
| ЖЭ по типу аллоритмии               | 14 (22,2)            | 12 (18,2)            | 0,050 |
| Полиморфные ЖЭ                      | 8 (12,7)             | 5 (7,6)              | 0,085 |
| Парные ЖЭ                           | 9 (14,3)             | 5 (7,6)              | 0,107 |
| Групповые ЖЭ (от 3 и более подряд)  | 7 (11,1)             | 4 (6,0)              | 0,090 |
| Ранние ЖЭ (типа «R на T»)           | 9 (14,3)             | 5 (7,6)              | 0,107 |

Примечание: НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЭП Т/ФП – Эпизоды пароксизма трепетания/фибрилляции предсердий p<0,05 – стандартное отклонение.

баланса не способствовало снижению количеству аритмий, средний рост наджелудочковых экстрасистол составил 10%, p<0,05 и желудочковых экстрасистол 3%, p<0,05.

## Литература

- Huang, X. Mu, L. Deng, A. Fu, E. Pu, T. Tang, et al. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:P.1139-1158. DOI:10.2147/COPD.S203215
- Karnati, M. Seimetz, F. Kleefeldt, A. Sonavane, T. Madhusudhan, A. Vachbuka, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the cardiovascular system: vascular repair and regeneration as a therapeutic target. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8: 649-512. DOI:10.3389/fcvm.2021.649512
- Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Шульженко Л.В., Кижватова Н.В., Немцова Е.А., Першуков П.В. Результаты трехлетнего наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких, перенесшими острый коронарный синдром с успешным чрескожным коронарным вмешательством // Кардиология. 2020;60(9):Стр. 84-91. DOI:10.18087/cardio.2020.9.n1263
- Прокофьева Т.В., Литницкая Е.А., Кузьмичев Б.Ю., Полунина О.С. 5. Воронина Л.П., Полунина Е.А. Влияние хронической обструктивной болезни легких на уровень гомоцистеинемии и состояние коронарных сосудов у больных инфарктом миокарда // Туберкулез и болезни легких. 2019; 97(10):Стр. 12-8. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-10-12-18
- Miravittles M, Roche N, Cardoso J, Halpin D, Aisanov Z, Kankaanranta H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease guidelines in Europe: a look into the future. *Respiratory Research.* 2018;19(1):P. 11-19. DOI:10.1186/s1293101807151
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 update: a Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:P. 56-28. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659
- Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons. *Eur Respira Rev.* 2018;27: P. 25-31. DOI:10.1183/16000617.0057-2018
- Burney P, Patel J, Minelli C, et al. Prevalence and Population-Attributable risk for chronic airflow obstruction in a large multinational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:P.1353-65. DOI:10.1164/rccm.202005-1990OC
- Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, et al. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J.* 2019;25:P.47-57. DOI:10.26719/emhj.18.014
- Vespiasiani-Gentilucci U, Pedone C, Muley-Vilamu M, et al. The pharmacological treatment of chronic comorbidities in COPD: mind the gap. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;51:P.48-58. DOI:10.1016/j.pupt.2018.06.004
- Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, et al. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond).* 2019;133:P.885-904. DOI:10.1042/CS20180316
- Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice. *Thorax.* 2018;73:P.58-64. DOI:10.1136/thorax-2017-025524
- McNicholas WT. Comorbid obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular disease. *J Thorac Dis.* 2018;10:P.4253-4261. DOI:10.21037/jtd.2018.10.117
- McDonagh, M. Metra, M. Adamo, R.S. Gardner, A. Baumhach, M. Böhm, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:P. 3599-3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Макаров А. М., Комолятова В. Н., Курьянова О. О. и др. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. 2014;12(2): СТР.60-79. DOI:10.15829/15604071-2014-2-6-71.
- Rogliani P, Calzetta L. Cardiovascular disease in COPD. In: Martínez-García MA, Pápin JL, Cazzola M, eds. *Cardiovascular complications of respiratory disorders.* European Respiratory Society; 2020:P.47-65. DOI:10.1183/2312508X.10027319
- Balbirsingh, A.S. Mohammed, A.M. Turner, M. Newham. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Thorax.* 2022;8:P.49-57. DOI:10.1136/thoraxjnl-2021-218333
- Soler-Cataluna, J.L. Lopez-Campos. COPD exacerbation syndrome: the Spanish perspective on an old dilemma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;17:P.3139-3149 DOI:10.2147/COPD.S393535
- Soler-Cataluna, P. Pinera, J.A. Trigueros, M. Calle, C. Casanova, B.G. Cosío, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2021 update diagnosis and treatment of COPD exacerbation syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:P.159-170 DOI:10.1016/j.arbres.2021.05.011
- Dransfield, G.J. Criner, D.M.G. Halpin, M.K. Han, B. Hartley, R. Kalhan, et al. Time-dependent risk of cardiovascular events following an exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: post hoc analysis from the IMPACT trial. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:P.302-350. DOI:10.1161/JAHA.121.024350
- Kunisaki, M.T. Dransfield, J.A. Anderson, R.D. Brook, P.M.A. Calverley, B.R. Celli, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198: P.51-57 DOI:10.1164/rccm.201711-2239OC
- Rodriguez-Manero, E. Lopez-Pardo, A. Cordero, A. Ruano-Ravina, J. Novo-Platas, M. Pereira-Vázquez, et al. A prospective study of the clinical outcomes and prognosis associated with comorbid COPD in the atrial fibrillation population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:P.371-380 DOI:10.2147/COPD.S174443
- Ebteshami-Afsbar, L. Mooney, P. Dewan, A.S. Desai, N.N. Lang,

*M.P. Lefkowitz, et al. Clinical characteristics and outcomes patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: insights from PARADIGM-HF. J Am Heart Assoc. 2021;10:P.219-238  
DOI:10.1161/JAHA.120.019238*

# Синдром избыточного бактериального роста как медицинский феномен

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк, В.В. Кривой, Ю.А. Мошко

## Bacterial overgrowth syndrome as a medical phenomenon

I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsaryak, V.V. Krivoy, Y.A. Moshko

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** дисбиоз, формы синдрома избыточного бактериального роста, метеоризм, диарея, запор

### Резюме

#### Синдром избыточного бактериального роста как медицинский феномен

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк, В.В. Кривой, Ю.А. Мошко

Цель исследования: изучить распространенность синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы, демографические и клинические «маркеры», частоту преобладания водород- и/или метан-продуцирующей флоры при различных клинических симптомах.

Материал и методы. Ретроспективно изучили медицинскую документацию 126 пациентов, которым был проведен водородно-метановый дыхательный тест (ВМДТ). В ходе исследования собраны и оценены данные об исходных характеристиках анализируемой популяции, данные о клиническом диагнозе, а также наличии и типах симптомов.

Результаты. За указанный период исследование прошли 126 пациентов, из них 80 женщин и 46 мужчин от 18 до 86 лет, средний возраст составил  $47,31 \pm 1,31$  лет. Положительный результат ВМДТ определялся у 57,9%. Функциональное гастроинтестинальное расстройство имел 71 (56,3%) обследованный пациент, среди них 41 (57,7%) пациент продемонстрировал положительный результат на СИБР. Соответственно, среди пациентов с органической патологией положительный результат ВМДТ определялся у 28 (50,9%) пациентов. Основными жалобами пациентов, направленными на исследование, были вздутие живота – у 53 пациентов; запоры – у 29 пациентов, поносы и урчание в животе – у 39 и 19 человек, соответственно. Среди пациентов со вздутием 44 человека имели положительные результаты ВМДТ, что составило 83%; пациенты с запорами, показали положительный ВМДТ в 19 случаях, что составило 65,5%; среди пациентов (13 женщин, 6 мужчин, средний возраст  $45,15 \pm 3,14$  лет) с жалобами на урчание в животе 12 (63,2%) пациентов показали положительный результат ВМДТ; в когорте исследуемых пациентов 39 человек жаловались на учащенный жидкий стул, из них у 20 (76,9%) диагностирован СИБР.

**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», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, [kliar3@yandex.ru](mailto:kliar3@yandex.ru)

**Цапьяк Татьяна Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: [tsaryak69@mail.ru](mailto:tsaryak69@mail.ru)

**Кривой Валерий Валентинович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: [valeriy-krivy@mail.ru](mailto:valeriy-krivy@mail.ru)

**Мошко Юрий Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [crimtf@mail.ru](mailto:crimtf@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8195-2457>

Выводы. Клинически СИБР часто ассоциируется с такими симптомами как вздутие живота и диарея. СИБР – распространенное состояние при функциональных гастроинтестинальных расстройствах, как изолированно протекающих, так и при их сочетании. СИБР может сосуществовать и вносить свой вклад в резистентность к базисной терапии пациентов с органическими заболеваниями пищеварительной системы. Диагностику СИБР целесообразно проводить методиками, которые определяют уровень и водорода, и метана в выдыхаемом воздухе.

Ключевые слова: дисбиоз, формы синдрома избыточного бактериального роста, метеоризм, диарея, запор.

## Abstract

### Bacterial overgrowth syndrome as a medical phenomenon

*I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, V.V. Krivoy, Y.A. Moshko*

**Aim:** to study the prevalence of bacterial overgrowth syndrome (SIBO) in patients with diseases of the digestive system, demographic and clinical “markers”, the frequency of predominance of hydrogen- and/or methane-producing flora in various clinical symptoms.

**Materials and methods.** The medical records of 126 patients who underwent a hydrogen-methane breath test were retrospectively reviewed. The study collected and assessed data on the baseline characteristics of the study population, data on clinical diagnosis, and the presence and types of symptoms.

**Results:** During this period, 126 patients completed the study, of which 80 women and 46 men aged 18 to 86 years, the average age was  $47.31 \pm 1.31$  years. A positive result of hydrogen-methane breath test was determined in 57.9%. 71 (56.3%) examined patients had functional gastrointestinal disorder, among them 41 (57.7%) patients tested positive for SIBO. Accordingly, among patients with organic pathology, a positive result of hydrogen-methane breath test was determined in 28 (50.9%) patients. The main complaints of patients referred for the study were bloating – in 53 patients; constipation – in 29 patients, diarrhea and rumbling in the stomach – in 39 and 19 people, respectively. Among patients with bloating, 44 people had positive results of hydrogen-methane breath test, which was 83%; patients with constipation showed positive hydrogen-methane breath test in 19 cases, accounting for 65.5%; among patients (13 women, 6 men, average age  $45.15 \pm 3.14$  years) with complaints of rumbling in the abdomen, 12 (63.2%) patients showed a positive result of hydrogen-methane breath test; in the cohort of study patients, 39 people complained of frequent loose stools, of which 20 (76.9%) were diagnosed with SIBO.

**Conclusions.** 1. Clinically, SIBO is often associated with symptoms such as bloating and diarrhea. 2. SIBO is a common condition in functional gastrointestinal disorders, both isolated and in combination. 3. SIBO may coexist and contribute to resistance to basic therapy in patients with organic digestive diseases. 4. It is advisable to diagnose SIBO using methods that determine the level of both hydrogen and methane in exhaled air.

**Key words:** dysbiosis, forms of bacterial overgrowth syndrome, flatulence, diarrhea, constipation.

## Введение

Медицинский феномен, известный в настоящее время как избыточный бактериальный рост тонкого кишечника (СИБР), был выявлен несколько десятилетий назад Фабером, который описал его в 1897 году как случай «синдрома слепой петли», причем этот термин также использовался в некоторых последующих статьях по этой теме [1, 2]. В настоящее время СИБР определяют как форму дисбиоза, характеризующуюся увеличением количества бактерий, колонизирующих тонкий кишечник, возможно, с некоторыми характеристиками микробиоты толстой кишки [3, 4, 5]. Отличительной чертой СИБР является чрезмерное количество бактерий, как аэробных, так и анаэробных, в тонком кишечнике, который обычно колонизирован очень редко. Количество бактерий можно точно определить с помощью посева жидкости, эндоскопически аспирированной из просвета тонкой кишки. Этот диагностический метод помог определить СИБР как количество бактерий выше 105 колониеобразующих

единиц (КОЕ) на миллилитр аспирата, собранного из нижнегоризонтальной части двенадцатиперстной кишки при верхней эндоскопии [3]. В настоящее время порог для диагностики СИБР превышает 103 КОЕ/мл аспирата [5, 6, 7].

Стоит отметить, что формы СИБР различаются в зависимости от преобладающего вида бактерий, колонизирующих тонкий кишечник, а также от их происхождения. Существует два хорошо известных типа: СИБР верхних аэродигестивных путей (ВАП) и колиформный СИБР [8]. ВАП СИБР вызывают преимущественно бактерии полости рта, в том числе *Prevotella* sp. и *Streptococcus viridans*, тогда как колиформный СИБР характеризуется преимущественно бактериями дистальных отделов желудочно-кишечного тракта, такими как *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* sp. или *Clostridioides* sp. [8, 9]. Несмотря на различие между этими двумя типами, их значение в клинической практике ограничено из-за схожих симптомов



и лечения.

Проблема СИБР стабильно привлекает внимание, начиная с первой половины 2000-х годов. Тем не менее, остаются разногласия относительно его диагностики и лечения. СИБР может вызывать различные клинические проявления, а также иметь бессимптомное течение. Наиболее распространенными симптомами, о которых сообщают две трети пациентов с СИБР, являются вздутие живота, чрезмерное скопление газов и метеоризм, ощущение переполнения живота, диффузные спазмы в животе и изменение режима дефекации (преимущественно диарея или чередующийся характер дефекации, иногда запор). Больные также могут жаловаться на хроническую усталость и нарушение концентрации внимания [4, 10, 11]. Запор сопровождает СИБР, когда избыточный бактериальный рост обусловлен в первую очередь метанпродуцирующими (метаногенными) микроорганизмами, такими как *Methanobrevibacter smithii* [12]. Примечательно, что метан производят в основном археи — область микроорганизмов, отличная от бактерий. Следовательно, слово «бактериальный» в первоначальном названии этого состояния («метановый СИБР») создало терминологический конфликт, который был разрешен введением нового термина «кишечный метаногенный рост» (КМР) для обозначения диагноза у пациентов с положительным метановым дыхательным тестом [11, 13].

В более тяжелых случаях СИБР, диарея может быть жировой (стеаторея), что приводит к потере веса и недостаточному питанию. Нарушение всасывания может включать жирорастворимые витамины, такие как витамины А, D и E, а также витамин B<sub>12</sub> и железо приводит к микро- или макроцитарной анемии, полинейропатии и нарушениям костного метаболизма. У большинства пациентов нет дефицита фолиевой кислоты или витамина К, поскольку они являются продуктами бактериального метаболизма [3, 10, 11, 14].

Из-за отсутствия специфических симптомов диагноз СИБР требует комплексного диагностического обследования. Тот факт, что СИБР обычно сочетается с другими ранее существовавшими состояниями, может стать дополнительным препятствием для его эффективного лечения или даже усугубить симптомы [14, 16, 17]. И наоборот, эрадикация СИБР может привести к успеху в лечении сопутствующих заболеваний. Особенно важно учитывать сосуществование СИБР у пациентов с хроническим панкреатитом, муковисцидозом, целиакией, кажущейся резистентной к лечению безглютеновой диетой, обострениями воспалительных заболеваний кишечника (особенно у пациентов с болезнью Крона), обострением симптомов после резекции илеоцекального клапана, симптомами декомпенсированного заболевания печени с асцитом с риском спонтанного бактериального перитонита или СРК. Уничтожение избыточного бактериального роста в таких ситуациях может составлять главную терапевтическую цель. Следует

отметить, что в резолюции Экспертного совета под председательством главного внештатного гастроэнтеролога Минздрава РФ, академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина, состоявшегося 16 декабря 2023 г. в Москве, указано: «Эмпирическое назначение антибиотиков пациентам без подтвержденного диагноза СИБР не оправдано, поскольку подвергает их необоснованному риску развития антибиотикорезистентности, антибиотик-ассоциированной диареи и *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Отдельной актуальной проблемой в регионах РФ является низкая осведомленность врачей о подходах к диагностике и лечению СИБР». Задачи, поставленные Экспертным советом перед врачами, оказывающими специализированную помощь при заболеваниях пищеварительной системы, направлены на своевременную диагностику СИБР при широком спектре хронических неинфекционных заболеваний для улучшения исходов лечения [18].

Для улучшения осведомленности врачей о диагностике СИБР в условиях реальной клинической практики было инициировано и проведено региональное обсервационное ретроспективное исследование распространенности синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы.

## Цель исследования

Изучить распространенность синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы, оценить демографические характеристики пациентов с СИБР, выявить наиболее частые клинические «маркеры», частоту преобладания водород- и/или метан-продуцирующей флоры при различных клинических симптомах.

## Материал и методы

Мы ретроспективно изучили медицинскую документацию 126 пациентов, которым был проведен водородно-метановый дыхательный тест в Центре клинических исследований ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (структурное подразделение) Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт имени С.И. Георгиевского, в период с сентября 2021 г. по сентябрь 2023 года. Пациенты направлялись на исследование врачами-гастроэнтерологами в рамках обычной рутинной практики. Для оптимальной подготовки пациенты прекращали прием слабительных, антибиотиков и прокинетиков, избегали продуктов с высоким содержанием клетчатки и голодали в течение 12 часов, воздерживались от курения и физических упражнений как минимум за два часа до исследования. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение исследования и обработку персональных данных. Непосредственно перед проведением

**Клинические диагнозы основного заболевания обследованных больных, а также результаты ВМДТ в рамках нозологической формы**

| Нозологическая форма                                    | Количество обследованных пациентов | Результаты ВМДТ |               |
|---|------------------------------------|-----------------|---------------|
|   |                                    | положительный   | отрицательный |
| Функциональный запор                                    | 13                                 | 8               | 5             |
| Функциональная диарея                                   | 14                                 | 10              | 4             |
| Функциональная диспепсия                                | 14                                 | 7               | 7             |
| Функциональное вздутие/растяжение                       | 5                                  | 4               | 1             |
| Неспецифическое функциональное кишечное расстройство    | 4                                  | 3               | 1             |
| Синдром раздраженного кишечника                         | 7                                  | 3               | 4             |
| Функциональное расстройство желчного пузыря             | 5                                  | 3               | 2             |
| Оверлап функциональных гастроинтестинальных расстройств | 9                                  | 7               | 2             |
| Антибиотик-ассоциированная диарея                       | 4                                  | 2               | 2             |
| Дивертикулярная болезнь толстой кишки                   | 3                                  | 2               | 1             |
| Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)            | 30                                 | 15              | 15            |
| Холестероз желчного пузыря                              | 5                                  | 3               | 2             |
| Хронический аутоиммунный атрофический гастрит           | 2                                  | 1               | 1             |
| Афтозный стоматит                                       | 1                                  | 1               | -             |
| Острая крапивница                                       | 1                                  | 1               | -             |
| Цирроз печени (ЦП)                                      | 4                                  | 1               | 3             |
| Эозинофильный эзофагит                                  | 1                                  | 1               | -             |
| Галитоз   | 4                                  | 1               | 3             |

ем ВМДТ применялась антисептическая жидкость для полоскания рта, после забора базальной пробы выдыхаемого воздуха пациенты принимали 10 гр лактулозы, растворенной в 150 мл воды, после чего проводился забор следующих 9 проб выдыхаемого воздуха с интервалом 10 минут. Анализ полученных проб проводился в течении не позднее 6 часов от момента окончания исследования, на мониторе водорода, метана, кислорода в выдыхаемом воздухе GastroСН4ЕСК «Gastrolyzer», Bedfont Scientific Ltd, Великобритания. Пациенты с исходным уровнем водорода >20 ppm и метана >10 ppm в анализ данных не включались.

В ходе исследования собраны и оценены данные об исходных характеристиках анализируемой популяции (средний возраст, гендерные различия и их корреляция с показателями исходов), данные о клиническом диагнозе, а также наличии и типах симптомов, при направлении на исследование (вздутие живота, диарея, запор, урчание в животе, ощущение полноты в желудке) и наличие СИБР.

**Статистический анализ.** Данные анализировали с использованием программного обеспечения «Пакет анализа Excel». Для описательной статистики рассчитывались среднее значение, стандартную

ошибку, медиану, моду, стандартное отклонение и дисперсия выборки. Для оценки других параметров использовалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым.

## Результаты

За указанный период исследование прошли 126 пациентов, из них 80 женщин и 46 мужчин от 18 до 86 лет, средний возраст составил  $47,31 \pm 1,31$  лет. Положительный результат ВМДТ определялся у 73 пациентов, что составило соответственно 57,9%, средний возраст –  $45,98 \pm 1,72$  лет. Средний возраст пациентов с отрицательным результатом ВМДТ составил 49,13 лет, статистически значимой разницы возрастной характеристики обеих групп не выявлено ( $p = 0,241$ ). Среди обследованных женщин СИБР диагностирован у 51 пациентки, что составило 63,75% и у 22 мужчин (47,8%, соответственно). Среди полученных положительных результатов ВМДТ, 48 пациентов имели преобладание водород-продуцирующей флоры (1 группа), 23 – метан-продуцирующей флоры (2 группа), 2 пациента – сочетание водород- и метан- продуцирующей флоры (3

группа). При сравнении возраста пациентов первой и второй групп установлено, что пациенты группы преобладания метан-продуцирующей флоры были достоверно старше ( $p = 0,008$ ). Так средний возраст пациентов 1-й группы составил 42,81 года, 2-й – 52,73 года.

В таблице 1 представлены клинические диагнозы основного заболевания обследованных больных, а также результаты ВМДТ в рамках нозологической формы.

Как видно из таблицы 1, функциональное гастроинтестинальное расстройство имел 71 (56,3%) обследованный пациент, среди них 41 (57,7%) пациент продемонстрировал положительный результат на СИБР. Соответственно, среди пациентов с органической патологией положительный результат ВМДТ определялся у 28 (50,9%) пациентов.

Основными жалобами пациентов, направленных на исследование, были вздутие живота – у 53 пациентов; запоры – у 29 пациентов, поносы и урчание в животе – у 39 и 19 человек, соответственно. Среди пациентов с положительным результатом ВМДТ, наиболее часто наблюдались жалобы на вздутие – 45,2%, диарея – 27,4%.

Среди пациентов со вздутием 44 человека (средний возраст  $47,22 \pm 2,13$  лет) имели положительные результаты ВМДТ, что составило 83%, в том числе 31 (70,5%) пациент продемонстрировал преобладание водород-продуцирующей флоры, 12 (27,3%) – преобладание метан – продуцирующей флоры, 1 (2,2%) пациент – сочетание метан- и водород-продуцирующей флоры. Среди пациентов со вздутием преобладали женщины – 84% от 18 до 86 лет (средний возраст –  $49,45 \pm 1,67$  лет). Следует также отметить, что появление вздутия живота было значимо связано с наличием СИБР (ОШ 1,19; 95% ДИ 0,4-2,8).

Пациенты с запорами, среди них 7 мужчин и 22 женщины, средний возраст –  $46,37 \pm 2,86$  лет, показали положительный ВМДТ в 19 случаях, что составило 65,5%. Среди всех положительных результатов доминировало преобладание метан-продуцирующей флоры у 10 (52,6%) пациентов. У пациентов с СИБР запор наблюдался чаще, чем среди пациентов без СИБР (ОШ 1,51; 95% ДИ 0,6-3,5).

В когорте исследуемых пациентов 39 человек жаловались на учащенный жидкий стул, из них 22 (56,4%) женщины и 17 (43,65%) мужчин в возрасте от 18 до 78 лет (средний возраст составил  $48,12 \pm 2,59$  лет). По результатам ВМДТ, данная группа пациентов распределилась следующим образом: отрицательный результат – 19 чел., положительный с преобладанием водород-продуцирующей флоры – 15 чел., положительный с преобладанием метан-продуцирующей флоры – 5 чел. При анализе данных исследования отмечено, что СИБР значимо не влиял на появление диареи (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,3-1,4). Однако, этот результат требует более детального и масштабного изучения.

Среди пациентов (13 женщин, 6 мужчин, средний возраст  $45,15 \pm 3,14$  лет) с жалобами на урчание в

животе 9 пациентов показали положительный результат ВМДТ с преобладанием водород-продуцирующей флоры, 3 пациента – метан-продуцирующей флоры, у 7 пациентов, соответственно, ВМДТ – отрицательный. Урчание чаще ассоциировалось с СИБР (ОШ 1,3; 95% ДИ 0,4-3,5).

## Выводы

1. Клинически СИБР часто ассоциируется с такими симптомами как вздутие живота и диарея.
2. СИБР – распространенное состояние при ФГИР, как изолированно протекающих, так и при их сочетании.
3. СИБР может сосуществовать и вносить свой вклад в резистентность к базисной терапии пациентов с органическими заболеваниями пищеварительной системы (дивертикулярная болезнь, антибиотик-ассоциированный колит, НАЖБП, цирроз печени). Таким образом, своевременная коррекция лечения с учетом результатов ВМДТ может существенно повысить вероятность достижения эффективности проводимой терапии.
4. Учитывая, что 27,3% пациентов имели положительный результат ВМДТ только за счет прироста уровня метана при нормальном показателе водорода, целесообразно диагностику СИБР проводить только теми методиками, которые определяют уровень и водорода, и метана в выдыхаемом воздухе.

## Литература

1. Barrett C.R., Jr., Holt P.R. Postgastroectomy blind loop syndrome: Megaloblastic anemia secondary to malabsorption of folic acid. *Am. J. Med.* 1966;41:629-637
2. Neale G., Gompertz D., Schönsby H., Tabaqchali S., Booth C.C. The metabolic and nutritional consequences of bacterial overgrowth in the small intestine. *Am. J. Clin. Nutr.* 1972;25:1409-1417.
3. Krajčiček E.J., Hansel S.L. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Primary Care Review. *Mayo Clin. Proc.* 2016;91:1828-1833.
4. Rao S.S.C., Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical features and therapeutic management: Clinical features and therapeutic management. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019;10:e00078
5. Takakura W., Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome—An Update. *Front. Psychiatry.* 2020;11:664.
6. Achufusi T.G.O., Sharma A., Zamora E.A., Manocha D. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Comprehensive Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods. *Cureus.* 2020;12:e8860
7. Rezaie A., Pimentel M., Rao S.S. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: An Evidence-Based Approach. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2016;18:8.
8. Bohm M., Shin A., Teagarden S., Xu H., Gupta A., Siviec R., Nelson D., Wo J.M. Risk Factors Associated with Upper Aerodigestive Tract or Coliform Bacterial Overgrowth of the Small Intestine in Symptomatic Patients. *J. Clin. Gastroenterol.* 2020;54:150-157.
9. Shin A.S., Gao X., Bohm M., Lin H., Gupta A., Nelson D.E., Toh E., Teagarden S., Siviec R., Dong Q., et al. Characterization of Proximal Small Intestinal Microbiota in Patients with Suspected Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Cross-Sectional Study. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019;10:e00073
10. Grace E., Shaw C., Whelan K., Andreyev H.J.N. Review article: Small intestinal bacterial overgrowth—Prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;38:674-688.
11. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115:165-178.
12. Di Stefano M., Veneto G., Malservisi S., Corazza G.R. Small

*Intestine Bacterial Overgrowth and Metabolic Bone Disease. Dig. Dis. Sci.* 2001;46:1077-1082. doi: 10.1023/A:1010722314493.

13. Rezaie A., Buresi M., Lembo A., Lin H., McCallum R., Rao S., Schulson M., Valdovinos M., Zakeo S., Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112:775-784.

14. Lee A.A., Baker J.R., Wamstecker E.J., Saad R., DiMaggio M.J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Common in Chronic Pancreatitis and Associates with Diabetes, Chronic Pancreatitis Severity, Low Zinc Levels, and Opiate Use. *Am. J. Gastroenterol.* 2019;114:1163-1171.

15. Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall B.J., Koloski N., Walker M.M., Morrison M., Holtmann G.J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115:190-201.

16. Lakshmi C.P., Ghoshal U.C., Kumar S., Goel A., Misra A., Mohindra S., Choudhuri G. Frequency and Factors Associated with Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Cirrhosis of the Liver and Extra Hepatic Portal Venous Obstruction. *Dig. Dis. Sci.* 2010;55:1142-1148.

17. Pietrzak A., Skrzydło-Radomska B., Mulak A., Lipiński M., Małecka-Panas E., Reguła J., Rydzewska G. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome: In memory of Professor Witold Bartnik. *Gastroenterol. Rev.* 2018;13:259-288.

18. Ивашкин В.Т., Фамин В.В., Ткачева О.Н., Медведев О.С., Палуэктова Е.А., Абдулганиева Д.П., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Андреев Д.Н., Барановский А.Ю., Жаркова М.С., Зальникова О.Ю., Ивашкин К.В., Клярицкая Г.А., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Масленников Р.В., Мязин Р.Г., Перекалина М.В., Повторейко А.В., Ульянов А.П., Фадеева М.В., Хлынов П.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С. Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(2):14-34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-954>

# Динамика показателей качества жизни при достижении эффективного контроля артериальной гипертензии во вторичной профилактике ишемического инсульта

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

## Dynamics of quality of life indicators in achieving effective control of arterial hypertension in the secondary prevention of ischemic stroke

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

Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемический инсульт, качество жизни, профилактика, лечение.

### Резюме

Динамика показателей качества жизни при достижении эффективного контроля артериальной гипертензии во вторичной профилактике ишемического инсульта

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

Вторичная профилактика ишемического инсульта является основой и центральной задачей реабилитации этой категории пациентов. Целью вторичной профилактики ишемического инсульта является снижение риска острых сердечно-сосудистых событий и улучшение прогноза жизни. Основной задачей вторичной профилактики является достижение эффективного контроля факторов риска ишемического инсульта. Использование оптимальной антигипертензивной терапии позволяет не только эффективно контролировать уровень артериального давления, но и доказанно снижать вероятность повторного мозгового инсульта. Во вторичной профилактике ишемического инсульта важным параметром является улучшение качества жизни как одного из определяющих факторов уровня реабилитационного потенциала.

**Крючкова Ольга Николаевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь 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, Corgulmo@yandex.ru

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

**Ицкова Елена Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corgulmo@yandex.ru

**Лутай Юлия Александровна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corgulmo@yandex.ru

**Костюкова Елена Андреевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт 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: Corgulmo@yandex.ru

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

Цель исследования: оценка на фоне различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии динамики показателей качества жизни пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт.

Материал и методы: основную группу исследования составили 60 пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт, группу сравнения вошли 30 пациентов с неосложненной артериальной гипертензией, группу контроля – 30 человек без сердечно-сосудистой патологии. Пациенты основной группы были разделены на подгруппу А, в которой была использована комбинация ольмесартан/гидрохлортиазид и подгруппу В с использованием в лечении комбинации ольмесартан/амлодипин. Антигипертензивная эффективность изучаемых комбинаций препаратов анализировалась по данным суточного мониторинга артериального давления. На фоне лечения артериальной гипертензии анализировали динамику психофизиологических параметров с использованием теста СМОЛ и показателей качества жизни с помощью международного сертифицированного опросника SF-36. Отдаленные результаты были оценены через 12 месяцев.

Результаты: течение артериальной гипертензии у пациентов, перенесших ишемический инсульт, характеризуется статистически значимым повышением пульсового артериального давления, скорости утреннего подъема артериального давления, достоверно более высокими средними уровнями по шкалам депрессии и «невротической триады», а также достоверно более низкими показателями ролевого и физического функционирования, общего состояния здоровья. Антигипертензивная терапия с использованием ольмесартан/гидрохлортиазид и ольмесартан/амлодипин во вторичной профилактике ишемического инсульта продемонстрировала сопоставимую эффективность в достижении «целевого уровня АД», снижении нагрузки давлением и скорости утреннего подъема АД. Обе стратегии антигипертензивной терапии ассоциировались с сопоставимым достоверным снижением уровней тревожности, ипохондрической настроенности, повышением социальной адаптации, улучшением значений всех показателей качества жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемический инсульт, качество жизни, профилактика, лечение.

## Abstract

### Dynamics of quality of life indicators in achieving effective control of arterial hypertension in the secondary prevention of ischemic stroke

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

Secondary prevention of ischemic stroke is the main and central task of rehabilitation of this category of patients. The aim of secondary prevention of ischemic stroke is to reduce the risk of acute cardiovascular events and improve the prognosis of life. The main objective of secondary prevention is to achieve effective control of risk factors for ischemic stroke. The use of optimal antihypertensive therapy makes it possible not only to effectively control blood pressure levels, but also to reduce the likelihood of recurrent cerebral stroke. In the secondary prevention of ischemic stroke, an important parameter is to improve the quality of life as one of the determining factors of the level of rehabilitation potential.

The aim of the study was to evaluate, against the background of various options for combined antihypertensive therapy, the dynamics of quality of life indicators in patients with arterial hypertension who suffered an ischemic stroke.

Materials and methods: the main study group consisted of 60 patients with arterial hypertension who had suffered an ischemic stroke, the comparison group included 30 patients with uncomplicated arterial hypertension, the control group consisted of 30 people without cardiovascular pathology. The patients of the main group were divided into subgroup A, in which the combination of olmesartan/hydrochlorothiazide was used, and subgroup B using the combination of olmesartan/amlodipine. The antihypertensive efficacy of the studied combination of drugs was analyzed according to daily blood pressure monitoring. Against the background of hypertension treatment, the dynamics of psychophysiological parameters were analyzed using the Mini-Mult test and quality of life indicators using the international certified questionnaire SF-36. Long-term results were evaluated after 12 months.

Results: the course of arterial hypertension in patients who have suffered an ischemic stroke is characterized by a statistically significant increase in pulse blood pressure, the rate of morning rise in blood pressure, significantly higher average levels on the scales of depression and the «neurotic triad», as well as significantly lower indicators of role and physical functioning, general health. Antihypertensive therapy using olmesartan/hydrochlorothiazide and olmesartan/amlodipine in the secondary prevention of ischemic stroke has demonstrated comparable effectiveness in achieving the «target blood pressure level», reducing pressure load and the rate of morning blood pressure rise. Both strategies of antihypertensive therapy were associated with a comparable significant decrease in levels of anxiety, hypochondriacal mood, increased social adaptation, and improved values of all indicators of quality of life.

Key words: arterial hypertension, ischemic stroke, quality of life, prevention, treatment.

**В**торичная профилактика ишемического инсульта (ИИ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) является основой и центральной задачей реабилитации этой тяжелой категории пациентов. Целью вторичной профилактики ИИ является снижение риска острых сердечно-сосудистых состояний, повторных острых церебральных событий и улучшение прогноза жизни. Основной задачей вторичной профилактики этого заболевания является достижение эффективного контроля факторов риска ИИ, занимающего одно из ведущих мест в структуре как инвалидности, так и смертности. Вторичная профилактика ИИ предполагает меры по модификации образа жизни, достижение целевых уровней артериального давления (АД) и липидов крови, использование антитромботической терапии, в ряде случаев лечение и профилактику нарушений ритма сердца, применение методов хирургической профилактики [1, 2].

Одним из ведущих факторов риска развития ишемического инсульта является артериальная гипертензия (АГ). Установлено, что использование оптимальной антигипертензивной терапии позволяет не только эффективно контролировать уровень артериального давления, но и доказанно снижать вероятность повторного мозгового инсульта. В соответствии с современными клиническими рекомендациями пациентам с АГ, перенесшим ИИ или ТИА, учитывая доказанные преимущества в снижении уровня сердечно-сосудистой смертности, рекомендуется при хорошей переносимости антигипертензивной терапии достижение индивидуальных, соответствующих возрастной категории пациента, целевых уровней АД [3, 4].

Во вторичной профилактике ИИ важным параметром является улучшение качества жизни, как одного из определяющих факторов уровня реабилитационного потенциала [1, 5, 6]. При этом в улучшении качества жизни существенное значение имеют возможность достижения в ходе реабилитации максимальной физической активности, эффективная медикаментозная вторичная профилактика, а также коррекция характерных для данной категории пациентов тревожно-депрессивных расстройств [1, 7, 8].

## Цель исследования

Оценка на фоне различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии динамики показателей качества жизни пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт.

## Материал и методы

В исследование было включено 120 пациентов. Основную группу (60 человек, средний возраст  $61,3 \pm 0,9$ , мужчин – 59,2% и женщин – 40,8%) исследования составили пациенты с АГ, перенесшие ИИ

подтвержденного атеротромботического генеза. До назначения лечения пациенты основной группы исследования были рандомизированы на 2 подгруппы: подгруппа А и подгруппа В (сопоставимые по полу и возрасту). Всем пациентам была назначена базисная терапия, включающая антиагреганты и статины, а также комбинированная двухкомпонентная антигипертензивная терапия. Пациентам подгруппы А была назначена комбинированная антигипертензивная терапия, включающая олдесартан в дозе 10-20 мг и гидрохлортиазид 12,5-25 мг в сутки; пациенты подгруппы В получали: олдесартан 10-20 мг и амлодипин 5-10 мг в сутки. В группу сравнения вошли 30 пациентов с несложненной АГ, средний возраст  $59,6 \pm 1,4$ , сопоставимые по полу и возрасту с основной группой исследования. В группе контроля – 30 человек без сердечно-сосудистой патологии, сопоставимые по полу и возрасту.

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) аппаратом суточного мониторирования АД и ЭКГ типа АВРМ – 04 (Labtech, Венгрия). Измерения АД при суточном мониторировании проводились каждые 30 мин в период дневной активности и каждые 40 мин во время ночного сна. Анализировали средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), показатели «нагрузки давлением» (НД САД и НД ДАД), вариабельность систолического АД (ВАР САД) и диастолического АД (ВАР ДАД), пульсовое АД (PsAD) за сутки, в дневное и ночное время, а также рассчитывали скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД (СУП САД и СУП ДАД). Антигипертензивные эффекты исследуемых комбинаций препаратов на фоне терапии нами были оценены через 1, 6 и 12 месяцев.

Для оценки психофизиологических параметров пациентов с АГ всем обследуемым до назначения лечения и через 12 месяцев на фоне антигипертензивной терапии проводилось психодиагностическое тестирование с использованием теста СМОЛ, который содержит 71 вопрос и 11 шкал, из них 3 оценочные и 8 клинических. Полученные результаты оценивались в Т-баллах, нормативным значениям соответствует разброс показателей 40-60 Т-баллов.

Оценка качества жизни всем пациентам также проводилась до назначения лечения и через 12 месяцев терапии с помощью международного сертифицированного опросника Medical Outcomes Study Form (SF-36). Опросник SF-36 включает 36 вопросов, которые характеризуют два компонента здоровья – физический и психологический. Компоненты оцениваются с помощью 8 шкал здоровья: физическая работоспособность, социальная активность, степень ограничения физической работоспособности и социальной активности, психическое здоровье, энергичность и утомляемость, боль, общая оценка здоровья.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью вариационной статистики с примене-

Показатели СМАД в основной группе, группе сравнения и группе контроля до лечения

| Показатели СМАД, мм рт. ст. | Основная группа, n=60 | Группа сравнения, n=30 | Группа контроля, n=30 |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| САД                         | 137,55±1,59 #         | 135±1,89 #             | 108,6±1,33            |
| САДд                        | 138,5±2,01 #          | 138±2,36 #             | 111,2±1,52            |
| САДн                        | 130,46±2,01 #         | 128,07±1,65 #          | 102,3±1,34            |
| ДАД                         | 83,17±1,46 #          | 86,1±1,3 #             | 68,74±0,92            |
| ДАДд                        | 86,17±1,43 #          | 88,77±1,52 #           | 71,32±1,07            |
| ДАДн                        | 76,12±1,7 #           | 80,23±1,36 #           | 62,47±0,71            |
| СрАД                        | 101,05±1,39 #         | 102,2±1,22 #           | 81,58±0,88            |
| СрАДд                       | 104,28±1,39 #         | 105,13±1,49 #          | 84,32±1,02            |
| СрАДн                       | 93,98±1,65 #          | 98±1,69 #              | 76±0,91               |
| НД САД                      | 0,49±0,03 #           | 0,47±0,06 #            | 0±0,004               |
| НД САДд                     | 0,44±0,03 #           | 0,42±0,07 #            | 0±0,003               |
| НД САДн                     | 0,63±0,05 #           | 0,66±0,09 #            | 0±0,01                |
| НД ДАД                      | 0,23±0,04 #           | 0,33±0,05 #            | 0±0,005               |
| НД ДАДд                     | 0,21±0,05 #           | 0,25±0,08 #            | 0±0,007               |
| НД ДАДн                     | 0,21±0,05 #           | 0,34±0,06 #            | 0±0,007               |
| ВАР САД                     | 17,5±0,59 #           | 16±1,64 #              | 9±0,8                 |
| ВАР САДд                    | 16,5±0,65 #           | 16±1,82 #              | 9±0,8                 |
| ВАР САДн                    | 13,22±0,83 #          | 12,3±1,45 #            | 7,74±0,59             |
| ВАР ДАД                     | 13,34±0,54 #          | 12±1,3 #               | 7,84±0,43             |
| ВАР ДАДд                    | 12,84±0,61 #          | 11±1,22 #              | 7±0,7                 |
| ВАР ДАДн                    | 9,6±0,59 #            | 9±1,69 #               | 6,21±0,47             |
| СИ САД                      | 0,07±0,01             | 0,09±0,02              | 0,07±0,01             |
| СИ ДАД                      | 0,11±0,01             | 0,13±0,02              | 0,11±0,01             |

Примечание:

- 1) # – p<0,05 по отношению к группе контроля;
- 2) n – количество пациентов в группе.

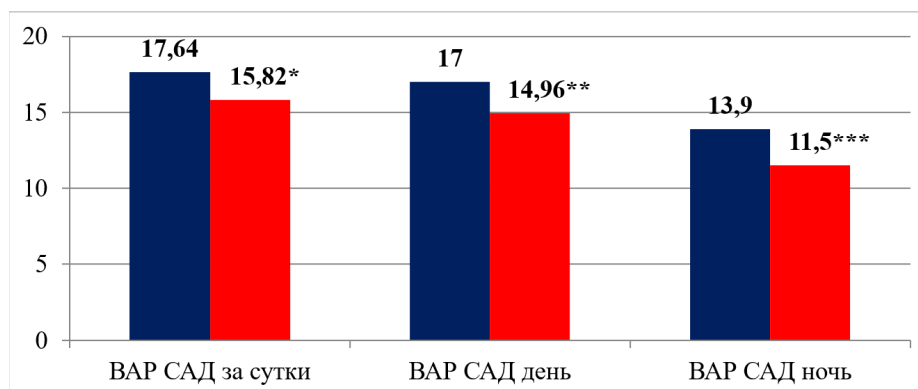


Рисунок 1. ВАР САД в подгруппе А до лечения и на фоне антигипертензивной терапии.

Примечание: \* – p=0,1137; \*\* – p=0,349; \*\*\* – p=0,831.



нием 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.

## Результаты и обсуждение

До назначения антигипертензивной терапии нами проанализированы показатели СМАД в основной группе, группе сравнения и в группе контроля (табл. 1).

При анализе СМАД, нами выявлено статистически значимое увеличение среднесуточных показателей САД, ДАД и СрАД в группах пациентов с АГ, по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Нами были также выявлены высокая вариабельность показателей АД за сутки и достоверное повышение скорости утреннего подъема АД у больных с АГ, что расценивается как фактор риска развития кардиоваскулярных катастроф и повреждения органов-мишеней. Так, у пациентов основной группы ВАР САД за сутки составила  $17,5 \pm 0,59$  ед., в группе контроля –  $9 \pm 0,8$  ед. ( $p < 0,01$ ), а СУП САД у пациентов с АГ, перенесших ИИ превышала более, чем в 3 раза СУП САД в группе контроля ( $25,15 \pm 3,1$  мм рт. ст./ч в основной группе и  $8,42 \pm 0,9$  мм рт. ст./ч в группе контроля,  $p < 0,01$ ), СУП ДАД в основной группе исследования составил –  $18 \pm 2,91$  мм рт. ст./ч, в группе контроля –  $7,92 \pm 0,74$  мм рт. ст./ч ( $p < 0,01$ ), соответственно. Также нами выявлено статистически значимое увеличение PsАД за сутки у пациентов с АГ: у пациентов в основной группе среднесуточное PsАД составило  $57,01 \pm 1,07$  мм рт. ст., в группе контроля –  $39,32 \pm 1,29$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ).

Средний показатель PsАД за сутки в основной группе исследования составил  $57,01 \pm 1,07$  мм рт. ст., что достоверно выше, чем в группе сравнения  $52,63 \pm 1,1$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ . Также было выявлено достоверное превышение PsАД ночью у пациентов, перенесших ИИ, в сравнении с больными АГ без мозговых катастроф: в основной группе –  $57 \pm 1,6$  мм рт. ст., в группе сравнения –  $50,5 \pm 1,28$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ . Показатель PsАД в дневное время в основной группе также был выше  $56,5 \pm 1,35$  мм рт. ст., но достоверно не отличался от группы сравнения  $53 \pm 1,541$  мм рт. ст.,  $p > 0,05$ .

Особенностью суточной динамики АД у пациентов, перенесших ИИ, явились также достоверно более высокие скоростные показатели утреннего подъема АД. СУП САД в основной группе составила  $25,2 \pm 3,1$  мм рт. ст./ч, что в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения  $16,5 \pm 2,0$  мм рт. ст./ч.,  $p < 0,05$ . Аналогично и СУП ДАД в группе пациентов, перенесших ИИ, превышала данный показатель в группе сравнения:  $18 \pm 2,9$  мм рт. ст./ч и  $13 \pm 2,3$  мм рт. ст./ч. соответственно,  $p < 0,05$ .

Нормальная СНС АД (10-20%) отмечалась только

у 15 (25%) пациентов основной группы, тогда как в группе сравнения достаточное ночное снижение АД отмечалось у 12 (37,5%) пациентов,  $p < 0,05$ . В обеих группах преобладали лица с недостаточной СНС АД (non-dipper). В основной группе выявлено 28 (46,7%) пациентов и в группе сравнения – 14 (43,8%) пациентов с недостаточной СНС АД,  $p > 0,05$ . Пациенты с ночным повышением АД (night-peacker) преобладали в основной группе 10 (16,7%) пациентов в группе с ИИ в анамнезе и 2 (6,3%) пациента в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). Количество пациентов с чрезмерным ночным снижением АД (hiper-dipper) достоверно не отличалось в двух группах (в основной группе пациенты с «hiper-dipper» – 7 (11,7%) человек, в группе сравнения – 4 (12,5%) пациентов,  $p > 0,05$ ).

Отдаленные результаты через 12 месяцев позволили оценить сравнительную эффективность антигипертензивной терапии с использованием изучаемых двухкомпонентных стратегий терапии (табл. 2).

При анализе данных СМАД через год на фоне различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии нами выявлено, что обе стратегии лечения у пациентов с АГ, перенесших ИИ, демонстрировали сопоставимую эффективность контроля АД, в том числе достижение целевого уровня АД, снижение нагрузки давлением и скорости утреннего подъема АД.

В то же время при анализе параметров циркадного ритма АД в двух группах до лечения и через год терапии влияние комбинации олмесартан/гидрохлортиазид и олмесартан/амлодипин на ВАР САД и PsАД достоверно различались. Комбинация олмесартан/амлодипин вызывала статистически значимое снижение ВАР САД за сутки и в дневное время, лечение комбинацией олмесартан/гидрохлортиазид не вызывал статистически значимых изменений этого показателя (рис.1, 2).

Также нами были получены данные о различном влиянии изучаемых комбинаций антигипертензивных препаратов на динамику PsАД, являющегося маркером сосудистой жесткости и независимым фактором сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего мозгового инсульта. При сравнительной оценке эффективности назначенной комбинированной антигипертензивной терапии в подгруппах А и В отмечалось более выраженное (статистически значимое) снижение PsАД за сутки в подгруппе А на фоне терапии олмесартан/гидрохлортиазид (PsАД за сутки в подгруппе А до лечения составило  $57,24 \pm 1,87$  мм рт. ст., на фоне терапии –  $42,61 \pm 1,13$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ). В подгруппе В не выявлено статистически значимого влияния комбинации олмесартан/амлодипин на динамику PsАД (до лечения Ps АД за сутки в группе В составило  $56,81 \pm 1,17$  мм рт. ст., на фоне терапии –  $54,08 \pm 0,76$ ,  $p = 0,0548$ ).

Результаты психологического тестирования методом СМОЛ пациентов до лечения представлены в

Табл. 2

Показатели СМАД в подгруппах А и В до лечения и на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

| Показатели СМАД | Подгруппа А |                 | Подгруппа 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*     |
| НДСАД           | 0.48±0,04   | 0.13±0.03*      | 0.51±0.04   | 0.15±0.04*      |
| НДСАДд          | 0.44±0.05   | 0.09±0.03*      | 0.43±0.05   | 0.13±0.03*      |
| НДСАДн          | 0,58±0,06   | 0.25±0.05*      | 0.67±0.05   | 0.38±0.04*      |
| НДДАД           | 0.3±0.05    | 0.08±0.03*      | 0.33±0.05   | 0.05±0.04*      |
| НДДАДд          | 0.19±0.06   | 0.1±0.04*       | 0.21±0.06   | 0.04±0.04*      |
| НДДАДн          | 0.28±0.06   | 0.09±0.04*      | 0.38±0.06   | 0.08±0.06*      |
| ВАР САД         | 17.64±0.98  | 15.82±0.75      | 17.38±0.72  | 12.41±0.53*     |
| ВАР САДд        | 17±1.082    | 14.96±0.82      | 16±1,219    | 11.34±0.57*     |
| ВАР САДн        | 13.9±1.44   | 11.5±1.141      | 12.65±0.93  | 10.97±0.85      |
| ВАР ДАД         | 13.21±0.67  | 11.5±0.7275     | 13.46±0.83  | 9.88±0.52       |
| ВАР ДАДд        | 12.33±0.73  | 11.25±0.74      | 13.3±0.97   | 8.88±0.66       |
| ВАР ДАДн        | 9.94±0,98   | 9.36±0.77       | 9.32±0.72   | 7.81±0,58       |

Примечание:

\* - p&lt;0,05 по отношению к показателям до лечения в подгруппах А и В;

Табл. 3

Средние T-баллы по шкалам СМОЛ у пациентов основной группы, группы сравнения и группы контроля

| Шкалы СМОЛ | Основная группа, n=60 |      | Группа сравнения, n=30 |      | Группа контроля, n=30 |      |
|------------|-----------------------|------|------------------------|------|-----------------------|------|
|            | М                     | ±m   | М                      | ±m   | М                     | ±m   |
| L          | 53,45                 | 0,96 | 52,68                  | 1,18 | 52,44                 | 1,68 |
| F          | 52,6                  | 0,74 | 50,65                  | 0,97 | 42,75                 | 1,43 |
| K          | 52,87                 | 1,27 | 54,12                  | 1,82 | 51,06                 | 2,68 |
| 1          | 60,13 #*              | 1,01 | 47,73 #                | 2,25 | 27,16                 | 2,95 |
| 2          | 54,5 #*               | 1,24 | 46,81#                 | 1,69 | 36,80                 | 1,83 |
| 3          | 56,05 #*              | 1,05 | 53,82 #                | 1,44 | 40,15                 | 2,55 |
| 4          | 45,62 #*              | 1,54 | 39,14#                 | 1,26 | 18,63                 | 2,58 |
| 6          | 51,28 #*              | 1,05 | 46,79 #                | 1,49 | 33,15                 | 3,00 |
| 7          | 49,35 #*              | 1,71 | 29,04#                 | 3,51 | 13,52                 | 3,24 |
| 8          | 50,27 #*              | 1,39 | 33,9#                  | 2,19 | 11,71                 | 2,62 |
| 9          | 50,48 #*              | 1,1  | 45,97                  | 1,89 | 42,93                 | 4,06 |

Примечание:

- 1) \* - p<0,05 по отношению к группе сравнения;
- 2) # - p<0,05 по отношению к группе контроля;
- 3) n - количество пациентов в группе.

таблице 3.

Исходные (тестирование до назначения антигипертензивной терапии) усредненные показатели теста СМОЛ во всех группах находились в пределах статистической нормы (Табл. 3). Как видно из таблицы, у пациентов с АГ нами выявлены достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие показатели по 1-й, 3-й и 6-й шкалам («невротическая триада») по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о пассивном отношении этих лиц к конфликтам, для них характерен уход от решения проблем, тенденция к «бегству» в болезнь, повышенное внимание к себе и к своим ощущениям, озабоченность состоянием своего здоровья, отсутствие чувства безопасности, неуверенность в себе, сниженная стрессоустойчивость, множество соматических жалоб.

Сопоставление усредненных профилей пациентов основной группы и группы сравнения выявило достоверно ( $p < 0,05$ ) наиболее высокие средние уровни по шкалам 1 (ипохондрическое состояние), 2 (депрессии), 3 (истерия-демонстративность) и 6 (ригидность) у пациентов с АГ, перенесших ИИ. Подобная конфигурация свидетельствует о том, что значительной части пациентов с АГ и ИИ в анамнезе, свойственны тенденция к тревожно-депрессивным расстройствам, пассивности в решении проблем, плохой приспособляемости к смене обстоятельств, повышенное беспокойство за состояние своего физического здоровья у этих пациентов возникает на фоне высокого уровня тревоги вообще, что вызывает разнообразные соматические жалобы.

После лечения нами проводилось повторное обследование тестированием методом СМОЛ у пациентов группы А и В. Результаты представлены в таблице 4.

При сравнительном анализе влияния различных схем комбинированной антигипертензивной терапии на психофизиологический профиль у пациентов с ИИ в анамнезе, нами установлена тенденция после длительной антигипертензивной терапии к снижению средних показателей по всем шкалам, что указывает на положительную динамику психологического профиля пациентов на фоне улучшения соматического состояния. На фоне лечения АГ в двух группах отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателей по шкалам 1 (ипохондрии), 4 (психопатии), 7 (тревоги), 8 (шизоидности) и 9 (гипомании), что указывает на снижение ипохондрической настроенности пациентов, улучшение социальной адаптации пациентов – контактов с окружающими на фоне нормализации и стабилизации АД.

При анализе различий средних показателей Т-баллов на фоне различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов основной группы, нами установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение значений по 1-й, 3-й и 6-й шкалам («невротическая триада»), а также достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение по шкале депрессии (2-я шкала) у пациентов в группе В.

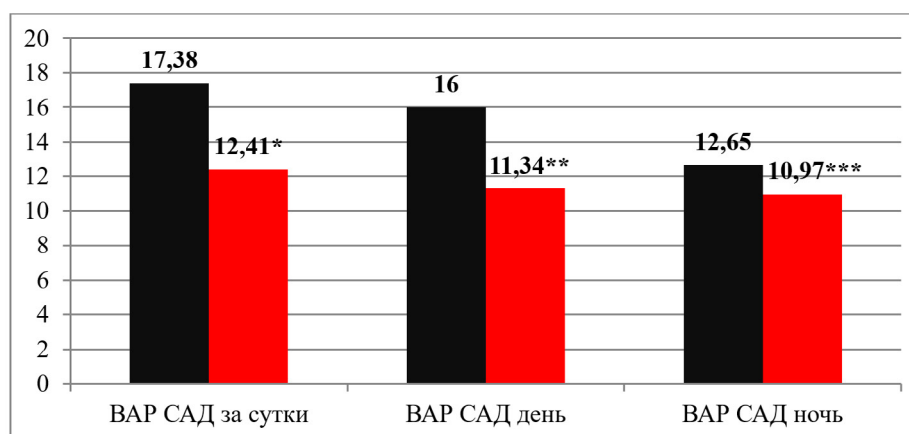
Анализ усредненного профиля теста у пациентов с АГ очень высокого риска на фоне комбинированной терапии олмесартан и амлодипин выявил более низкие показатели по шкалам 1, 3 и 6 («невротическая триада») по сравнению с пациентами, получающими лечения комбинацией олмесартан и гидрохлортиазид. Также нами выявлена тенденция к достоверному ( $p < 0,05$ ) снижению показателей по шкале депрессии (2-я шкала) в группе В.

Данные опроса качества жизни пациентов основной группы, группы сравнения и группы контроля представлены в таблице 5.

При анализе данных опроса пациентов основной группы, нами выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателей качества жизни. Так, отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным и физическим состоянием, что отражает степень ограничения социальной адаптации в связи с соматическими жалобами и эмоциональным состоянием пациентов основной группы, а также достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателя социального и физического функционирования. Полученные ответы, отражающие общее состояние здоровья, как оценку больным своего состояния в настоящее время и перспектив лечения в дальнейшем в основной группе составили  $33,45 \pm 1,75$  балла, что достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения  $59,71 \pm 4,28$  балла.

Полученные нами данные опроса, отражающие различные компоненты здоровья пациентов основной группы, свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ, перенесших ИИ, преобладание негативной динамики заболевания отражается снижением как физического, так и психического компонентов здоровья. Так, у пациентов основной группы отмечается достоверно ( $p < 0,05$ ) низкий показатель физического 42,98 балла и психического 33,39 балла компонентов здоровья, при этом снижение психоэмоционального компонента было более выражено по сравнению с показателями составляющих здоровья в группе сравнения и контроля. В группе сравнения показатель физического компонента здоровья составил 49,63 балла, психического компонента здоровья – 42,98 балла. Данные о динамике показателей КЖ на фоне проводимого лечения в группах А и В представлены в таблице 6.

На фоне антигипертензивной терапии в подгруппах А и В отмечался значительный и достоверный ( $p < 0,05$ ) рост всех параметров оценки КЖ, что отражает эффективность лечения АГ у пациентов с ИИ в анамнезе в повышении удовлетворения своей жизнью и улучшении социального функционирования этих пациентов. На фоне проводимой терапии в двух подгруппах исследования показатель общего состояния здоровья достоверно не отличался ( $p > 0,05$ ). Анализируя достоверность различий эффективности терапии, мы выявили достоверно ( $p < 0,05$ ) более выраженный рост параметров ролевого функционирования, обусловленного физи-



**Рис. 2. ВАР САД в подгруппе В до лечения и на фоне антигипертензивной терапии.**

**Примечание:** \* -  $p=0,0001$ ; \*\* -  $p<0,001$ ; \*\*\* -  $p=0,1665$ .

**Табл. 4**

**Средние Т-баллы по шкалам СМОЛ у пациентов подгруппы А и В до лечения и на фоне антигипертензивной терапии**

| Шкалы СМОЛ | Подгруппа А |                 | Подгруппа В |                 |
|------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
|            | До лечения  | На фоне терапии | До лечения  | На фоне терапии |
| L          | 52,29±1,4   | 49,52±1,56      | 54,58±1,32  | 54,23±1,75      |
| F          | 52,35±1,01  | 53,23±1,64      | 52,85±1,1   | 49,9±0,9        |
| K          | 52,38±1,69  | 49,09±2,1       | 53,35±1,91  | 53,52±1,67      |
| 1          | 60,22±1,65  | 54,81±3,01*     | 60,05±1,22  | 49,33±2,25 #    |
| 2          | 54,9±1,84   | 53,46±3,23      | 54,11±1,7   | 49,49±1,57#     |
| 3          | 56,48±1,77  | 56,53±2,78      | 55,63±1,16  | 51,72±1,15#     |
| 4          | 48,82±1,97  | 40,26±3,25*     | 42,51±2,26  | 38,6±1,23#      |
| 6          | 53,14±1,57  | 54,06±1,96      | 52,68±1,36  | 47,84±1,15#     |
| 7          | 51,02±2,45  | 40,6±5,56*      | 47,74±2,4   | 30,41±3,42#     |
| 8          | 50,28±2,25  | 42,95±4,46*     | 50,27±1,69  | 32,24±2,39#     |
| 9          | 51,21±1,68  | 46,14±2,97      | 49,78±1,43  | 44,79±2,66#     |

Примечание:

\* -  $p<0,05$  по отношению к показателям до лечения в подгруппе А;

# -  $p<0,05$  по отношению к показателям до лечения в подгруппе В.

ческим и эмоциональным компонентами здоровья, социального функционирования и показателя психического здоровья у пациентов с АГ, перенесших ИИ, получающих комбинацию олмесартан и амлодипин (группа В). У пациентов подгруппы В оценка интенсивности боли и жизненной активности на фоне лечения также выявило достоверно ( $p<0,05$ ) более значительный рост в сравнении с пациентами, получающими комбинацию олмесартан и гидрохлортиазид, что характеризует высокую эффективность комбинированной терапии олмесартан и

амлодипин в увеличении социальной активности пациентов и улучшении соматического здоровья пациентов, перенесших ИИ.

Интегральные показатели КЖ, отраженные в виде суммирующих шкал, характеризующих физическое и психическое здоровье, представлены в таблице 7.

На фоне антигипертензивной терапии в двух подгруппах достоверно ( $p<0,05$ ) улучшились параметры психического компонента здоровья, при этом в подгруппе В на фоне лечения нами выявлен

Сравнительная характеристика показателей КЖ у пациентов основной группы и группы сравнения.

| Шкалы (баллы)   | Основная группа (n=60) |      | Группа сравнения (n=30) |      |
|---|------------------------|------|-------------------------|------|
|   | М                      | m±   | М                       | m±   |
| Физическое функционирование (PF)                                      | 37,11*                 | 2,25 | 69,41                   | 5,12 |
| Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)    | 17,61*                 | 2,71 | 52,94                   | 7,12 |
| Интенсивность боли (BP)   | 38,83 <sup>‡</sup>     | 2,91 | 70,49                   | 4,68 |
| Общее состояние здоровья (GH)   | 31,08 <sup>‡</sup>     | 2,09 | 54,21                   | 3,56 |
| Жизненная активность (VT)   | 33,45*                 | 1,75 | 59,71                   | 4,28 |
| Социальное функционирование (SF)                                      | 39,79 <sup>‡</sup>     | 2,95 | 70,96                   | 4,33 |
| Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) | 19,72*                 | 3,10 | 48,04                   | 7,23 |
| Психическое здоровье (MH)   | 41,24 <sup>‡</sup>     | 1,85 | 60,00                   | 3,71 |

Примечание: \* – p<0,05 по отношению к группе сравнения.

Табл. 6

Оценка КЖ под влиянием различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии.

| Шкалы (баллы)   | Подгруппа А (n=30) |                 | Подгруппа В (n=30) |                 |
|---|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
|   | До лечения         | На фоне лечения | До лечения         | На фоне лечения |
| Физическое функционирование (PF)                                      | 38,43±3,41         | 45,43±3,17*     | 37,78±3,47         | 63,47±3,52#     |
| Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)    | 17,86±3,89         | 45,00±5,47*     | 17,36±3,81         | 78,47±4,16#     |
| Интенсивность боли (BP)   | 39,61±3,99         | 48,44±2,85*     | 38,65±4,34         | 65,22±3,16#     |
| Общее состояние здоровья (GH)   | 31,03±2,32         | 39,00±2,98*     | 31,14±3,56         | 41,83±2,39#     |
| Жизненная активность (VT)   | 33,71±2,39         | 43,14±2,50*     | 33,19±2,71         | 57,64±2,72#     |
| Социальное функционирование (SF)                                      | 40,00±4,19         | 55,71±3,07*     | 39,93±4,30         | 67,36±2,52#     |
| Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) | 20,00±4,34         | 59,05±5,32*     | 19,44±4,45         | 70,37±5,70#     |
| Психическое здоровье (MH)   | 41,71±2,75         | 47,66±2,56*     | 40,78±2,74         | 60,67±2,76#     |

Примечание:

- 1) \* – p<0,05 по отношению к показателям до лечения в подгруппе А;
- 2) # – p<0,05 по отношению к показателям до лечения в подгруппе В.

Табл. 7

Оценка физического и психического компонентов здоровья на фоне лечения у пациентов с АГ, перенесших ИИ.

|                               | Подгруппа А |                 | Подгруппа В |                 |
|-------------------------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
|                               | До лечения  | На фоне терапии | До лечения  | На фоне терапии |
| Физический компонент здоровья | 43,21±1,50  | 44,40±1,61      | 42,77±1,46  | 50,13±1,51*#    |
| Психический компонент         | 33,46±1,63  | 41,06±1,58*     | 33,32±1,57  | 46,50±1,44*#    |

Примечание:

- \* – p<0,05 по отношению к показателям до лечения в двух подгруппах;
- # – p<0,05 в подгруппе А и В на фоне терапии.

достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокий показатель психического компонента, что возможно отражает лучшую переносимость и комфорт при приеме комбинации олмесартан и амлодипин. Оценка показателей физического компонента здоровья в подгруппе А не выявил достоверных различий до лечения и на фоне антигипертензивной терапии, а в подгруппе В лечение АГ комбинацией олмесартан и амлодипин сопровождалось достоверным ( $p < 0,05$ ) улучшением физического компонента здоровья, при этом оценка физического компонента в подгруппе А была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в подгруппе В (в группе А –  $44,40 \pm 1,61$  балла, в группе В –  $50,13 \pm 1,51$  балла,  $p < 0,05$ ).

## Выводы

Течение артериальной гипертензии у пациентов, перенесших ишемический инсульт, характеризуется статистически значимым повышением пульсового артериального давления, скорости утреннего подъема артериального давления, достоверно более высокими средними уровнями по шкалам депрессии и «невротической триады», а также достоверно более низкими показателями ролевого и физического функционирования, общего состояния здоровья.

Антигипертензивная терапия с использованием олмесартан/гидрохлортиазид и олмесартан/амлодипин во вторичной профилактике ишемического инсульта продемонстрировала сопоставимую эффективность в достижении «целевого уровня АД», снижении нагрузки давлением и скорости утреннего подъема АД.

Обе стратегии антигипертензивной терапии ассоциировались с сопоставимым достоверным снижением уровней тревожности, ипохондрической настроенности, повышением социальной адаптации, улучшением значений всех показателей качества жизни.

Комбинация олмесартан/амлодипин способствовала статистически значимому снижению вариабельности систолического артериального давления за сутки, тревожно-депрессивных нарушений и повышению физического и психического компонентов здоровья; применение комбинации олмесартан/гидрохлортиазид сопровождалось статистически значимым снижением пульсового артериального давления за сутки.

## Литература

1. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации 2022. Всероссийское общество неврологов. Доступно: [https://evidence-neurology.ru/content/downloadfiles/13/kr-po-i-i-tia\\_2022\\_finalnii-v\\_ru\\_1650370148.pdf](https://evidence-neurology.ru/content/downloadfiles/13/kr-po-i-i-tia_2022_finalnii-v_ru_1650370148.pdf)
2. Стаховская А.В., Ключихина О.А., Богатырева М.А., Чугунова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009-2014 гг.). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 8-11.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786.
4. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA)

and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 Sep;80(9):1795-1799

5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. N 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации» Зарегистрировано в Минюсте РФ 22 февраля 2013 г., Регистрационный N 27276. <https://base.garant.ru/70330294>.

6. Лукьяничкова А.В., Бельская Г.Н. Качество жизни как интегральный показатель реабилитации больных в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(3):5-14.

7. Kucukdeveci AA, Stibrant Sunnerbagen K, Golyk V, et al. Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine professional practice for persons with stroke. *The European PRM position (UEMS PRM Section)*. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019;54(6):957-970.

8. Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Ахмедова Э.Б. Особенности качества жизни и индекса коморбидности у больных артериальной гипертензией и сочетанной патологией. *Профилактическая медицина*. 2023;26(2):56-62

# Актуальность разработки препаратов на основе капусты белокочанной для лечения и профилактики язвы желудка

А.Е. Позднякова

## The relevance of the development of preparations based on cabbage for the treatment and prevention of stomach ulcers

A.E. Pozdnyakova

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск*

**Ключевые слова:** капуста белокочанная, гранулы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит.

### Резюме.

Актуальность разработки препаратов на основе капусты белокочанной для лечения и профилактики язвы желудка

*А.Е. Позднякова*

**Введение.** В литературе представлено разнообразие исследований потенциально терапевтически активных веществ для лечения нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе из различных растений. Необходимость поиска новых лекарственных средств в качестве гастропротекторных, а также способствующих профилактике и эрадикации *H. pylori*, обусловлена изысканием альтернативных, более терапевтически эффективных и безопасных препаратов в условиях современной эпохи антибиотикорезистентности. В данной статье обоснована новая лекарственная форма с сублимационным порошком капусты белокочанной.

**Цель работы:** обосновать необходимость разработки и предложить новую лекарственную форму для профилактики и лечения гастрита и язвы желудка.

**Материал и методы:** сублимационный порошок капусты белокочанной (СПКБ). Количественное содержание витамина U в СПКБ проводилось спектрофотометрически. Исследование вспомогательных веществ (лактоза, глюкоза, натрия хлорид, крахмал картофельный, натрия альгинат и их сочетания), а также увлажнителей (50% раствор спирта этилового, 5% раствор метилцеллюлозы, 5% раствор крахмального клейстера, 10% раствор поливинилпирролидона) позволило предложить оптимальный состав гранул.

**Результаты и обсуждение.** Гранулы СПКБ, при изготовлении которых в качестве увлажнителя использовали раствор крахмального клейстера 5%, имели наилучшие показатели для нормируемых Государственной Фармакопией Российской Федерации параметров: распадаемость составила  $11 \pm 1$ , что менее 15 минут; истираемость не превысила 3%; потеря в массе при высушивании была не более 3%; при этом гранулы обладали оптимальной сыпучестью и насыпной плотностью.

Выводы. Разработана технологическая схема производства гранул с СПКБ путем влажного гранулирования. Определены показатели качества рекомендуемых гранул противоязвенного действия для лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: капуста белокочанная, гранулы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит.

#### Abstract.

### The relevance of the development of preparations based on cabbage for the treatment and prevention of stomach ulcers

A.E. Pozdnyakova

Introduction. The literature presents a variety of studies on potentially therapeutically active substances for the treatment of gastrointestinal (GIT) disorders, including those from various plants. The need to search for new drugs as gastroprotective, as well as promoting the prevention and eradication of *H. pylori*, is due to the search for alternative, more therapeutically effective and safe drugs in the modern era of antibiotic resistance. This article substantiates a new dosage form with sublimation white cabbage powder.

Purpose: to justify the need to develop and propose a new dosage form for the prevention and treatment of gastritis and stomach ulcers.

Material and methods: freeze-dried white cabbage powder. The quantitative content of vitamin U in freeze-dried white cabbage powder was carried out spectrophotometrically. The study of excipients (lactose, glucose, sodium chloride, potato starch, sodium alginate and their combinations), as well as humectants (50% ethyl alcohol solution, 5% methylcellulose solution, 5% starch paste solution, 10% polyvinylpyrrolidone solution) made it possible to propose the optimal composition of granules.

Results and discussion: freeze-dried white cabbage powder granules, in the manufacture of which a 5% starch paste solution was used as a humidifier, had the best performance for the parameters standardized by the State Fund of the Russian Federation: disintegration was  $11 \pm 1$ , which is less than 15 minutes; abrasion did not exceed 3%; weight loss upon drying was no more than 3%; at the same time, the granules had optimal flowability and bulk density.

Conclusions. A technological scheme for the production of granules with freeze-dried white cabbage powder by wet granulation has been developed. The quality indicators of recommended antiulcer granules for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases have been determined.

Key words: cabbage, granules, peptic ulcer of the stomach and duodenum, gastritis.

## Введение

Заболевания желудочно-кишечного тракта имеют относительно высокую распространенность во всех странах мира.

Этиология поражений слизистой желудка, в том числе гастрита, в основном, связана с рядом факторов: инфицирование *H. pylori*, неправильное питание, стрессогенные причины, длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, пагубные привычки и др. Инфекция, индуцируемая *H. pylori*, приводит не только к гастриту, язве, но и раку желудка (канцероген первой группы согласно классификации Международного агентства по изучению онкологии) [1]. Препаратами первой линии, по-прежнему, остаются ингибиторы протонной помпы, антибиотики, соли висмута. Согласно данным Zhao H. и соавторов, частота рецидивов *H. pylori* увеличивается в течение последних десятилетий, что является проблемой общественного здравоохранения, которая ложится значительным социально-экономическим бременем на систему здравоохранения всех стран мира [2]. Многочисленные комбинации перечисленных групп препаратов ведут к высоким затратам на лечение, риску возник-

новения побочных эффектов, а также способствуют неадекватной приверженности пациента к терапии. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко используются для лечения и профилактики различных заболеваний, в том числе облегчения лихорадки, боли, воспаления, но оказывают сильное ульцерогенное действие на слизистые ЖКТ.

Изучаются новые соединения, в том числе полифенольные биологически активные вещества, которые обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которые могут модулировать ключевые сигнальные молекулы и ингибировать пролиферацию *H. pylori* [3, 4]. В исследовании Y.W. Chang сообщалось, что экстракт из капусты брокколи, предотвращает перекисное окисление липидов в слизистой оболочке желудка и может играть цитопротекторную роль при гастрите, в том числе и вызванном *H. pylori* [5]. Rahman MM и соавторы для сублимационно высушенного порошка капусты разных видов представили сравнение полифенольных компонентов и их антиоксидантных профилей [6]. В результате авторами установлено, что капуста белокочанная содержит значительное



количество флавоноидов и антоцианов, танины и фенольные соединения, в том числе, катехингидрат, хлорогеновую, кофейную и кумаровую кислоты, рутина гидрат, розмариновую кислоту. В работе *Mejías N.* отражены результаты противовоспалительной и антипролиферативной активности, которая наблюдалась в экстрактах, полученных из капусты [7].

*Alotaibi B. и коллеги* также изучали экстракты капусты и доказали наличие соединений, обладающих гастропротективной активностью [8]. *Т.К. Abouzed и коллеги* изучали ранозаживляющие и цитопротекторные свойства S-метилметионинсульфония хлорида (витамин U), который присутствует в капусте белокочанной и обладает противовоспалительным и антиоксидантным действиями. Биохимические, гистопатологические и молекулярные результаты исследований, проведенных авторами работы, показали, что S-метилметионинсульфоний хлорид обладает противоопухолевыми свойствами и может быть необходимым при лечении рака печени, индуцированного DEN/CCl<sub>4</sub> у крыс, через антиоксидантную систему, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов и гена GP3 [9].

*H.J. Kim и соавторы* представили результаты гастропротективной активности экстракта из капусты и каштанового меда. Установили, что предложенная комбинация эффективно защищала слизистую оболочку желудка у крыс, индуцированных НПВС [10]. Многочисленные отечественные и зарубежные фармакологические исследования капусты белокочанной послужили основанием разработки нами новой лекарственной формы противоязвенного действия – гранул с сублимационным порошком капусты белокочанной.

## Цель работы

Обосновать необходимость разработки и предложить новую лекарственную форму противоязвенного действия.

## Материал и методы

Объект исследования – сублимационный порошок капусты белокочанной (СПКБ) (ООО «Биоритм», г. Москва) – аморфное, гигроскопичное вещество кремового цвета с характерным вкусом и запахом капусты.

Количественное определение метилметионинсульфония хлорида (витамин U) проведено спектрофотометрически на СФ-2000 (Россия) при длине волны 203 нм согласно опубликованной методике *А.М. Темирбулатовой и соавторов* [11].

С целью получения лекарственной формы применяли метод влажного гранулирования, для реализации которого использовали определённый комплекс вспомогательных веществ отечественного производства: лактозы моногидрат, декстрозы моногидрат, натрия хлорид, крахмал картофельный, натрия альгинат и их сочетания. Отвешивали

и смешивали до однородности порошкообразные ВВ, добавляли СПКБ и увлажняли 5% раствором МЦ. Полученную массу пропускали через гранулятор с диаметром отверстий 4 мм и оставляли для высушивания в естественных условиях при температуре 18-20 °С в течение 12 часов. Высушенные гранулы имели остаточную влажность 2%. Проводили вторичное гранулирование через гранулятор с диаметром отверстий 2 мм, получая однородные по форме и размерам гранулы СПКБ. Важным этапом при разработке состава и технологии гранул является выбор гранулирующего агента (увлажнителя) и его концентрации. Нами были исследованы: раствор спирта этилового 50%, раствор метилцеллюлозы 5% (МЦ), 5% раствор крахмального клейстера (КК), раствор поливинилпирролидона 10% (ПВП) [12]. Сравнительную оценку технологических показателей гранул проводили по методикам: описание, распределение гранул по размеру, распадаемость, потерю в массе при высушивании, «насыпную плотность», «сыпучесть», «прочность на истираемость», предложенным Государственной Фармакопией Российской Федерации (ГФ РФ) XV издания и в публикации авторов [13]. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы StatPlus 7.0.

## Результаты исследования и обсуждение

Результаты количественного определения витамина U в сублимационном порошке капусты белокочанной представлены в таблице 1.

Из полученных данных следует, что СПКБ содержит не менее 20% витамина U. Определена разовая доза СПКБ – 0,25 г в составе гранул, учитывая терапевтическую дозу.

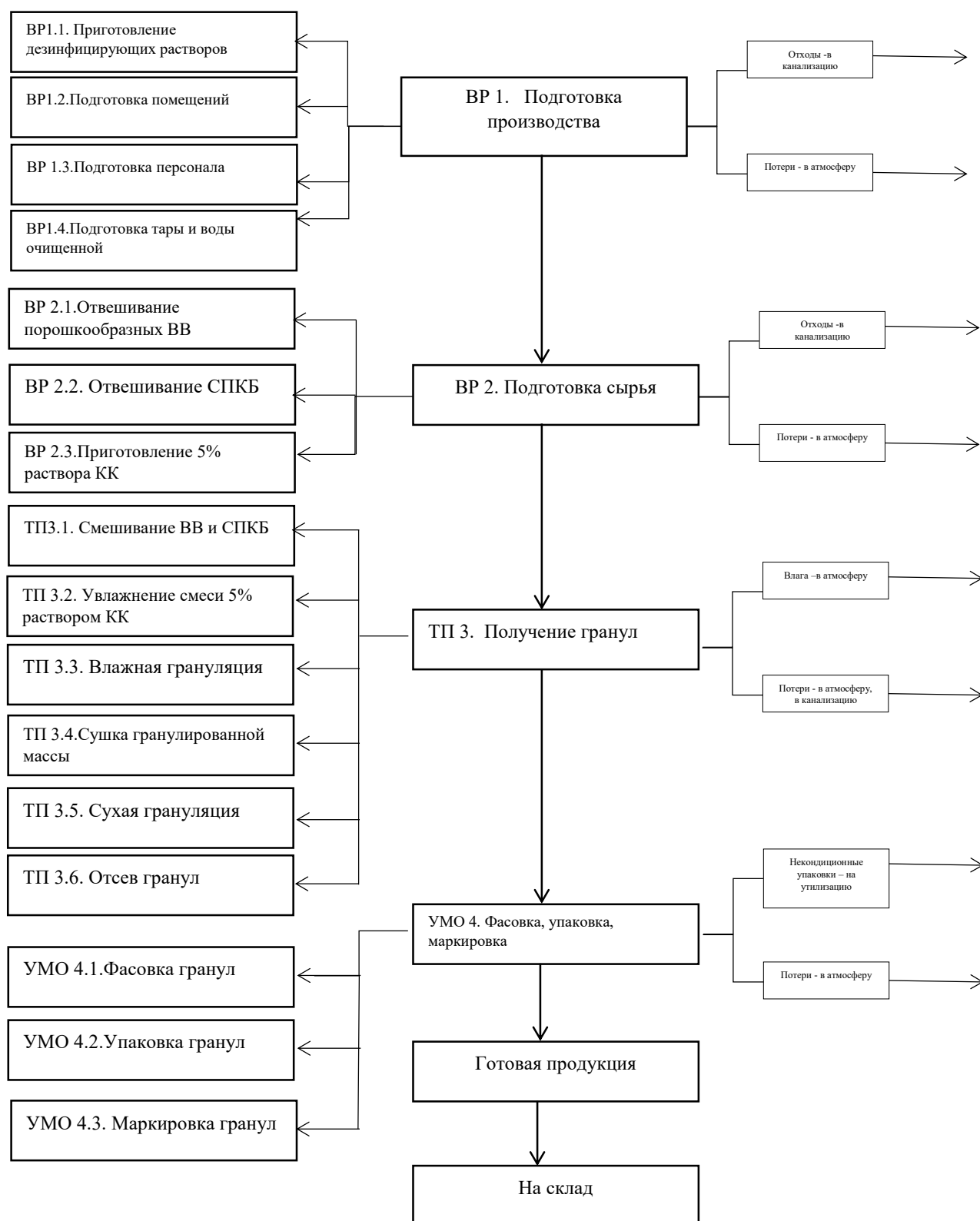
Для увлажнения смеси СПКБ и порошкообразных ВВ требуется использование увлажнителя в количестве 88% от критической влажности. Результаты проведенных исследований по установлению оптимального увлажняющего агента и его концентрации с различными ВВ представлены в таблице 2.

Гранулы СПКБ, при изготовлении которых в качестве увлажнителя использовали раствор КК 5%, имели наилучшие показатели для нормируемых ГФ РФ параметров: распадаемость составила  $11 \pm 1$ , что менее 15 минут; истираемость не превысила 3%; потеря в массе при высушивании была не более 3%; при этом гранулы обладали оптимальной сыпучестью и насыпной плотностью. Количество гранул с размером 0,2-3 мм составляло  $97,3 \pm 0,25\%$ .

На основе проведенных технологических исследований предложен оптимальный состав гранул на один прием:

- ✓ СПКБ 0,25 г
- ✓ лактозы моногидрата 0,60 г
- ✓ натрия альгината 0,15 г
- ✓ раствора крахмального клейстера 5% 0,20 г.

Одна чайная ложка вмещает предложенных гра-



**Рис. 1. Технологическая схема производства гранул СПКБ**

нул (фракционный состав 0,2-3 мм) 1,2 г. Средняя терапевтическая доза витамина U, согласно литературным данным, на один прием – 0,05 г [11]. Количество СПКБ в составе одной чайной ложки гранул – 0,25 г содержит разовую терапевтическую дозу витамина U – 0,05 г.

Разработана технологическая схема производства гранул СПКБ, представленная на рис. 1.

## Выводы

Разработана методика количественного спектрофотометрического определения витамина U в СПКБ и установлена его разовая доза – 0,25 г в составе гранул с СПКБ. Изучен определенный ассортимент ВВ и предложен оптимальный состав гранул для лечения заболеваний ЖКТ. Предложена технологическая схема производства гранул с СПКБ при

## Результаты количественного определения витамина U в СПКБ

| № | xi    | (хср-х i) | (хср-х i) <sup>2</sup> | Метрологические характеристики<br><br>хср = 20,15%<br>S = 0,0273<br>S x̄ = 0,0112<br>Δх = 0,1439<br>ξ = 0,71% |
|---|-------|-----------|------------------------|---|
| 1 | 20,13 | 0,02      | 0,0004                 |   |
| 2 | 20,13 | 0,02      | 0,0004                 |   |
| 3 | 20,14 | 0,01      | 0,0001                 |   |
| 4 | 20,15 | 0         | 0                      |   |
| 5 | 20,17 | -0,02     | -0,0004                |   |
| 6 | 20,20 | -0,05     | -0,0025                |   |

Табл. 2

## Результаты определения технологических показателей 4 серий гранул СПКБ с разными увлажняющими агентами

| Увлажнитель                  | Распадаемость, мин | Сыпучесть, г/сек | Прочность на истираемость, % | Насыпная плотность, г / см <sup>3</sup> | Потеря в массе при высушивании, % |
|------------------------------|--------------------|------------------|------------------------------|---|-----------------------------------|
| раствор спирта этилового 50% | 16±1               | 4,42±0,19        | 92,3±0,3                     | 0,67±0,05                               | 3,3±0,4                           |
| раствор МЦ5%                 | 15±1               | 6,37±0,21        | 97,3±0,5                     | 0,48±0,03                               | 2,8±0,5                           |
| раствор КК5%                 | 11±1               | 7,12±0,27        | 98,9±0,4                     | 0,56±0,04                               | 2,3±0,5                           |
| раствор ПВП10%               | 17±2               | 4,96±0,22        | 95,2±0,4                     | 0,41±0,03                               | 3,6±0,4                           |

использовании метода влажного гранулирования и определены показатели их качества.

## Литература

- Rowland M. The continuing decline in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection // *Lancet Child Adolesc Health*. 2022. 6. P. 139-40.
- Zhao H., Yan P., Zhang N. et al. The recurrence rate of *Helicobacter pylori* in recent 10 years: A systematic review and meta-analysis. // *Helicobacter*. 2021. № 26. P.2852.
- Guerra-Valle M., Orellana-Palma P., Petzold G. Plant-based polyphenols: anti-*Helicobacter pylori* effect and improvement of gut microbiota // *Antioxidants*. 2022. № 11. P. 109.
- Wang Q., Yao C., Li Y. et al. Effect of polyphenol compounds on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review with meta-analysis // *BMJ Open*. 2023. № 13(1). P.062932.
- Y.W. Chang, J.Y. Jang, Y.H. Kim et al. The effects of broccoli sprout extract containing sulforaphane on lipid peroxidation and *Helicobacter pylori* infection in the gastric mucosa // *Gut Liver*. 2015. 9. P.486-93.
- M.M. Rahman, Abdullah A.T.M., Sharif M., et al. Relative evaluation of in-vitro antioxidant potential and phenolic constituents by HPLC-DAD of Brassica vegetables extracted in different solvents // *Helvion*. 2022. №8(10). P. 10838.
- Mejias N., Vega-Galvez A., Gomez-L.S. Perez et al. Health-Promoting Properties of Processed Red Cabbage (*Brassica oleracea* var. *capitata* f. *rubra*): Effects of Drying Methods on Bio-Compound Retention // *Foods*. 2024. №13(6). P.830.
- Alotaibi B., F.A. Mokhtar, El-T.A. Masry et al. Antimicrobial Activity of Brassica rapa L. Flowers Extract on Gastrointestinal Tract Infections and Antiulcer Potential Against Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats Supported by Metabolomics Profiling // *J Inflamm Res*. 2021. №14. P. 7411-7430.
- T.K. Abouzeid, Althobaiti F., N.A. Abdelkhelek et al. Antitumor and Antioxidant Activity of S-Methyl Methionine Sulfonium Chloride against Liver Cancer Induced in Wistar Albino Rats by Diethyl Nitrosamine and Carbon Tetrachloride // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. № 18(18). C. 9726.
- H.J. Kim, B.R. Jin, C.D. Lee et al. Anti-Inflammatory Effect of Chestnut Honey and Cabbage Mixtures Alleviates Gastric Mucosal Damage // *Nutrients*. 2024. 29. №16(3). P. 389.
- А.М. Темирбулатова, А.П. Лежнева, З.А. Хаджиева Технологические исследования по разработке и стандартизации таблеток сублимационного порошка капусты белокочанной // *Scientific discussion*. 2017. №14 (1). С.6-9.
- Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения РФ. – М.: 2023. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/gosudarstvennaya-farmakopeya-rossijskoy-federatsii-izdaniya>
- Лежнева А. П., Позднякова А. Е. Обоснование состава и технологии гранул на основе лапчатки экстракта сухого // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2022. № 3(37). С. 41-46.
- Лежнева А. П., Позднякова А. Е. Возможности применения гранул сублимационного порошка капусты белокочанной для лечения язвы желудка // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024. 23(6S). С.112-113.

# Клинико-фармакологическая оценка эффективности препарата Метрогил А у пациентов с угревой болезнью

Д.В. Прохоров, Н.Л. Иванцова, М.Б. Испирьян, М.В. Нгема, М.Ю. Кузнецова

## Clinical and pharmacological evaluation of the effectiveness of Metrogyl A topical drug in patients with acne

D.V. Prokhorov, N.L. Ivantsova, M.B. Ispiryanyan, M.V. Ngema, M.Yu. Kuznetsova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** угревая болезнь, Метрогил А, адапален, метронидазол

### Резюме

#### Клинико-фармакологическая оценка эффективности препарата метрогил А у пациентов с угревой болезнью

Д.В. Прохоров, Н.Л. Иванцова, М.Б. Испирьян, М.В. Нгема, М.Ю. Кузнецова

Цель исследования: определить эффективность и переносимость геля Метрогил А у больных с акне. Исследуемый препарат содержит в своем составе два активных компонента: метронидазол и адапален. Оба вещества оказывают разнонаправленные действия на основные компоненты развития угревой болезни и оказывают комбинированный эффект.

Материал и методы. Для исследования эффективности геля Метрогил А было сформировано 2 группы пациентов по 20 человек (28 женщин и 12 мужчин). Всем пациентам был поставлен диагноз угревая болезнь в легкой и средней степени тяжести. В течение 4-8 месяцев для местного лечения в основной группе применялся гель Метрогил А, в группе сравнения – гель Адапален. Клинические проявления акне у пациентов наблюдались в виде комедонов, папул и пустул. Локализация высыпаний отмечалась преимущественно в области лица, зоны декольте и верхней части спины.

Результаты. Исчезновение высыпаний и полное выздоровление отмечалось в основной группе у 5 (25%) исследуемых, в группе сравнения у 3 (15%); значительное улучшение отмечалось в основной группе у 12 (60%) исследуемых, в группе сравнения у 7 (35%) исследуемых; частичное улучшение в основной группе у 3 (15%) пациентов, в группе сравнения у 10 (50%) пациентов.

Заключение. После анализа результатов нашего исследования, можно сделать вывод о высокой

Прохоров Дмитрий Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: dvpro2022@mail.ru, 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия.

Иванцова Наталья Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: ivantsova69@mail.ru, 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия.

Испирьян Михаил Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского».

Нгема Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского».

Кузнецова Марина Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского».

эффективности препарата Метрогил А у больных вульгарным акне. Активные компоненты, входящие в состав препарата (Метронидазол и адапален), оказывают выраженный клинический эффект при комплексном воздействии. На основании сделанных заключений, гель Метрогил А может быть рекомендован к применению для наружной терапии акне легкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: угревая болезнь, метрогил А, адапален, метронидазол.

## Abstract

### Clinical and pharmacological evaluation of the effectiveness of metrogyl A topical drug in patients with acne

*D.V. Prokhorov, N.L. Ivantsova, M.B. Ispiryana, M.V. Ngema, M.Yu Kuznetsova*

The goal: to determine the effectiveness and tolerability of Metrogyl A gel in patients with acne. The studied drug contains two active components: metronidazole and adapalene. Both substances have multidirectional effects on the main components of the development of acne and have a combined effect. Material and methods. To study the effectiveness of Metrogyl A gel, 2 groups of 20 patients (28 women and 12 men) were formed. All patients were diagnosed with mild to moderate acne. For 4-8 months, Metrogyl A gel was used for topical treatment in the main group, and Adapalene gel was used in the comparison group. Clinical manifestations of acne in patients were observed in the form of comedones, papules and pustules. The localization of rashes was noted mainly in the face, decollete area and upper back.

Results. The disappearance of rashes and complete recovery were noted in the main group in 5 (25%) of the subjects, in the comparison group in 3 (15%); significant improvement was noted in the main group in 12 (60%) of the subjects, in the comparison group in 7 (35%) of the subjects; partial improvement in the main group in 3 (15%) patients, in the comparison group in 10 (50%) patients.

Conclusion. After analyzing the results of our study, we can conclude that the drug Metrogyl A is highly effective in patients with vulgar acne. The active ingredients included in the drug (Metronidazole and adapalene) have a pronounced clinical effect when combined. Based on the conclusions made, Metrogyl A gel can be recommended for use in the external therapy of mild and moderate acne.

Key words: Acne, Metrogyl A, adapalene, metronidazole.

**В** настоящее время угревая болезнь относится к наиболее распространённым заболеваниям в дерматологии. Для наружного и перорального лечения угревой болезни существует множество лекарственных средств в разных формах выпуска. Несмотря на разнообразие и большой выбор препаратов, проблема эффективного лечения акне остается. Угревая болезнь поражает до 70% пациентов в возрасте до 25 лет и около 35% пациентов старшего возраста. С каждым годом отмечается тенденция к увеличению больных с акне [1, 2]. Угревая болезнь – длительно протекающее хроническое заболевание, характеризующееся появлением на коже комедонов, воспалительными пустулами, узелками и папулами [3]. Тяжелые формы угревой акне приводят к появлению грубых рубцов на коже лица, что психологически тяжело переносится пациентами особенно в подростковом и молодом возрасте [4]. Чаще угревой болезнью страдают подростки, но болезнь иногда развивается у людей более старшего возраста и у младенцев. Все чаще к дерматологам по поводу лечения акне обращаются пациенты старше 25-35 лет [5].

Наружное лечение имеет важное значение в комплексной терапии пациентов с акне, в ряде случаев адекватно назначенной местной терапии достаточно для получения хороших клинических результатов у данной категории пациентов. В состав лекарственного средства Метрогил А входит два ле-

карственных вещества. Одним из активных компонентов является метаболит ретиноида – Адапален. Он оказывает противовоспалительное действие, активирует клеточную дифференцировку и обладает комедонолитической активностью. Механизм действия адапалена основан на взаимодействии со специфическими  $\gamma$ -рецепторами эпидермальных клеток кожи. В результате действия адапалена происходит двойное снижение «сцепленности» эпителиальных клеток в устье сально-волосяного фолликула и уменьшение образования микрокомедонов. Адапален оказывает противовоспалительное действие, воздействуя на факторы воспаления путем ингибирования миграции лейкоцитов в очаге воспаления и угнетения синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты [11].

Второй активный компонент изучаемого препарата – Метронидазол, который является синтетическим производным 5-нитроимидазола с антибактериальным и противопротозойным действием. У некоторых групп бактерий и простейших имеется способность восстанавливать нитрогруппы под действием – нитроредуктаз. Восстановленная форма вызывает угнетение синтеза нуклеиновых кислот и белков в микроорганизмах и вызывает их гибель – бактерицидное действие. Образовавшиеся свободные радикалы вызывают повреждение ДНК бактериальных клеток [12, 13].

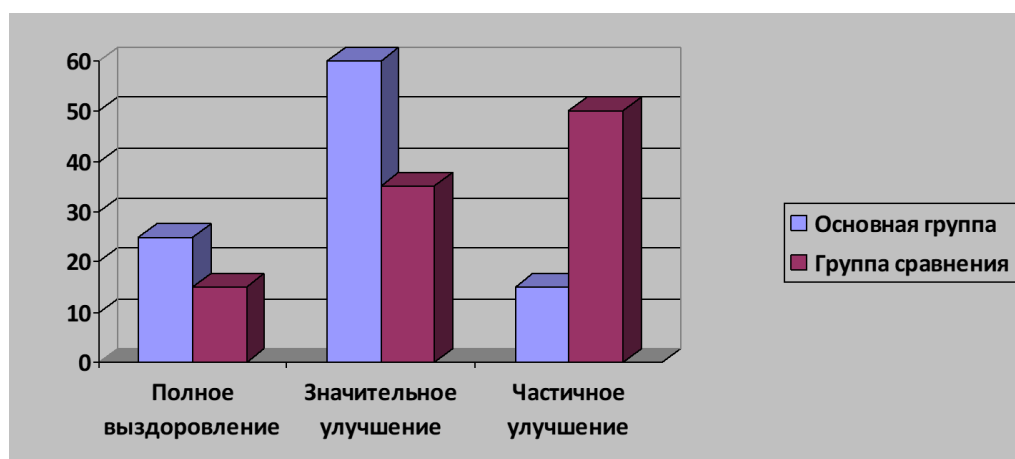


Рис 1. Результаты применения Метрогила А у обследуемых пациентов с акне

## Материал и методы

Нашей задачей в данном исследовании было применение Метрогил А у больных с акне и определение его эффективности и переносимости у пациентов с вульгарными акне. Для оценки эффективности препарата Метрогила А было сформировано 2 группы (основная,  $n = 20$ , и группа сравнения,  $n = 20$ ) пациентов, состоящих из 28 женщин (средний возраст  $25,2 \pm 3,1$  лет), из них с вульгарными акне легкой степени тяжести – 19 (68%) и с акне средней степени тяжести 9 (32%); и 12 мужчин (средний возраст  $21 \pm 2,8$  лет), из них с вульгарными акне легкой степени тяжести – 8 (67%) и с акне средней-тяжелой степенью тяжести 4 (33%) [14, 15]. Клинические проявления акне у пациентов были в виде комедонов, папул и пустул и локализация высыпаний наблюдалась преимущественно в области лица, зоны декольте и верхней части спины. Тип кожи у пациентов преимущественно превалировал жирный с расширенными порами. Пациенты подписали информированное согласие на участие в проведении исследования.

Продолжительность лечения составляла 4-8 месяцев. Пациенты основной группы ( $n = 20$ ) в качестве местного лечения наносили на предварительно очищенную кожу гель Метрогил А 1 раз в сутки (вечером). Пациенты из группы сравнения ( $n = 20$ ) в качестве топической терапии получали гель адапален 1 раз в сутки (вечером). Кроме местной терапии, пациентам было предложено соблюдать диету и были рекомендованы средства для очищения чувствительной кожи. Через 4-8 месяцев после окончания терапии эффективность оценивалась по следующим критериям:

- полное исчезновение элементов сыпи на коже;
- значительное уменьшение количества элементов сыпи на коже не менее чем на 75% по сравнению с исходными данными;
- снижение количества элементов сыпи на коже не менее чем на 25% и не более чем на 75% по сравнению с исходным состоянием;
- отсутствие эффекта или уменьшение количества элементов сыпи на коже менее чем на 25% по сравнению с исходными данными.

## Результаты

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, успешно завершили лечение. Нежелательных реакций, требующих отмены препарата, за отчетный период выявлено не было. У всех больных наблюдалась положительная динамика и позитивные изменения в отношении кожных проявлений акне.

Исчезновение высыпаний и полное выздоровление отмечалось в основной группе у 5 (25%) исследуемых, в группе сравнения у 3 (15%); значительное улучшение отмечалось в основной группе у 12 (60%) исследуемых, в группе сравнения у 7 (35%) исследуемых; частичное улучшение в основной группе у 3 (15%) пациентов, в группе сравнения у 10 (50%) пациентов (рис. 1).

У 4 человек из 1-й группы отмечалась сухость кожи, зуд и гиперемия в области нанесения Метрогил А, которые самостоятельно разрешились, и отмена препарата не потребовалась.

## Обсуждение

Перед нами стояла задача изучить эффективность, переносимость и безопасность Метрогил А в виде геля для наружного применения. Данный препарат состоит из Адапалена и метронидазола и рекомендован для применения у больных вульгарными акне. Адапален обладает комедолитическим и противовоспалительным эффектами. Является метаболитом ретиноида и оказывает выраженное влияние на клеточную дифференцировку и кератинизацию. Противовоспалительное действие Адапалена обусловлено воздействием на миграцию лейкоцитов в очаге воспаления, а также подавлением метаболизма арахидоновой кислоты до медиаторов воспаления. Важным фактором в угнетении воспалительного процесса является угнетение ответа полиморфноядерных лейкоцитов человека. Второй препарат входящий в состав Метрогил А – Метронидазол, является синтетическим антибактериальным и антипротозойным лекарственным средством широкого спектра действия. Препарат Метрогил А в виде геля для наружного применения показал высокую эффективность у больных в

лечении акне. При использовании этого препарата у больных крайне редко наблюдались нежелательные местные проявления в виде гиперемии, зуда и шелушения.

При нанесении на кожу геля Метрогила А после высыхания образуется полимерная пленка из полимера карбомер-940, что в некоторой степени способствует увлажнению и снижению потери влаги. При лечении акне важную роль имеет правильно подобранные препараты для наружного лечения. Задачей наружной терапии является улучшение и положительная динамика в области поражения кожи и достижение клинического выздоровления. Результаты нашего исследования показали, что комбинация наружных средств в составе геля Метрогил А более эффективна, чем монотерапия гелем адапален.

## Заключение

После анализа результатов нашего исследования, можно сделать выводы о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата Метрогил А у больных вульгарным акне. Активные компоненты, входящие в состав препарата (Метронидазол и Адапален), оказывают действие на основные звенья патогенеза угревой болезни и оказывают потенцирующее действие при комплексном воздействии. На основании сделанных заключений, гель Метрогил А может быть рекомендован к применению для при наружной терапии акне легкой и средней степени тяжести.

## Литература

1. Андреева Е. Н., Шереметьева Е. В., Григорян О. Р., Абсатрова Ю. С. Акне – болезнь цивилизации. Проблемы репродукции. 2020;7:612. doi:10.17116/repro2020260116.
2. Тан Дж.К.Л., Бхате К.А. Глобальный взгляд на эпидемиологию акне. Британский журнал дерматологии. 2015; (1):3-12. doi:10.1111/bjd.13462.
3. Кубанова А. А. Акне. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов. М.: ДЭКС-Пресс; 2010.
4. Барнинова А. Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей. Современный взгляд на проблему. Российский семейный врач. 2018;11:14-22. doi:10.25208/rdv1311.
5. Засртдинова Р.Н., Засртдинова Р.М., Аляшенко Н.В. Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне: учебное пособие. Плевск; 2017.
6. Акне. Клинические рекомендации. М., 2020.
7. Кубанов А.А., Прошутина Д.В., Сысоева Т.А. Акне: учеб.-метод. пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2015.
8. Ли Ён Бок, Ён Чон Бю и Хей Сон Ким. Потенциальная роль микробиома при акне: всесторонний обзор. Журнал клинической медицины. 2019; 12:25. doi: 10.3390/jcm8070987.
9. Байтяков В. В., Дикова О. В. Незаразные дерматозы: учеб.-метод. пособие. Саранск: Афанасьев В. С.; 2017.
10. Кубылинский О.А., Куликова Т.Н., Сучкова А.А., Тихомиров М.А. Специальные дерматологические приемы и необходимые практические навыки: учеб.-метод. пособие. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова; 2012.
11. Новиков Ю. А., Зубарева Е. Ю., Семенова Н. Н., Поляева Т. Н., Радул Е. В., Правдина О. В., Кунгурова А. Р. Клинический опыт применения комбинации адапалена 0,1% и метронидазола 1% в наружной терапии акне. Фарматека. 2022;9:97-102. doi:10.18565/rpharmateca.2022.8.97-102.
12. Краснюк И. И. (мл.), Нарышкин С. Р., Беляцкая А. В., Тарасов В. В., Степанова О. И., Краснюк И. И., Грех В. В., Овляникова А. В.,

Мазяркин Е. В., Воробьев А. Н., Метронидазол – 60 лет применения. Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2020; 8:82-87. doi:10.17116/klinderma201716545-48.

13. Стаценко А. В., Божченко А. А., Горбунов Ю. Г., Хайрутдинов В. Р. Клинический опыт применения метронидазола в терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2014; 3:128-133. doi:10.25208/0042-4609-2014-90-3-128-133.

14. Абдухаликова М. А., Малова И. О. *Acne Vulgaris: Этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: учеб. пособие.* Иркутск; 2016.

15. Катханова О. А., Катханов А. М., Стенин А. В. Комплексная терапия акнеформных дерматозов. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2014; 6 (2): 1-7.

## «Стоматологические маркеры» болезни Крона

И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, А.А. Джерелей, С.А. Бобкова, А.Г. Крячко,  
З.М. Закирова

## “Dental markers” of Crohn’s disease

I.G. Romanenko, D.Yu. Kryuchkov, A.A. Dzherelei, S.A. Bobkova, A.G. Kryachko,  
Z.M. Zakirova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** рецидивирующие афты, хейлит, глоссит, слизистая оболочка рта, болезнь Крона, клиника, диагностика

### Резюме

#### «Стоматологические маркеры» болезни Крона

*И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, А.А. Джерелей, С.А. Бобкова, А.Г. Крячко, З.М. Закирова*

Обследовано 189 пациентов с афтами полости рта (как с впервые появившимися, так и с рецидивирующими) в возрасте от 9 до 69 лет, из них городских жителей – 122 (64,6%), сельских – 67 (35,4%), женщин – 111 (58,7%), мужчин – 78 (41,3%). Наличие патологии ЖКТ по результатам анамнеза выявлено у 126 (66,7%) пациентов, у 63 (33,3%) больных установил гастроэнтеролог после консультации по направлению стоматологом. Согласно классификации ВОЗ, были диагностированы следующие формы хронического рецидивирующего афтозного стоматита: фибринозная (классические афты Микулича) у – 184 пациентов, рубцующаяся (афты Сеттона) – у 3 больных и деформирующая – у 2 обследованных, выявлены стрепто-стафилококковая форма ангулярного хейлита у 130 (68,8%) пациентов (женщин – 87 (66,9%), мужчин – 43 (33,1%)); в 70% наблюдений (91 больной) поражение было двусторонним – у 79 (86,8%) женщин и у 36 (39,6%) мужчин, у 39 пациентов (30%) – односторонним: у 8 (0,9%) женщин и 7 (0,8%) мужчин и десквамативный глоссит у 113 (59,8%) больных (женщин – 74 (65,5%), мужчин – 39 (34,5%)). Мигрирующая форма зафиксирована у 61 (53,9%) женщины и у 32 (28,3%) мужчин, фиксированная форма – у 13 (11,5%) женщин и 7 (6,2%) мужчин. Диагностические критерии рецидивирующих афт складываются из совокупности полученных данных при сборе анамнеза, видимых клинических проявлений и результатов дополнительных методов обследования. Однако, знание и умение выявить у пациента, так

**Романенко Инесса Геннадьевна** – д.мед.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени (ОТКЗ) Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, e-mail: Romanenko-inessa@mail.ru

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

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

**Бобкова Светлана Анатольевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: dantistbobkova@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

**Крячко Андрей Григорьевич** – кандидат медицинских наук, врач-ординатор отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ городская больница N1 им. Н.И. Пургова г. Севастополя. Контактная информация: e-mail: sevadnavu@mail.ru

**Закирова Зекие Маратовна** – студентка 5 курса стоматологического факультета, Контактная информация: e-mail: zekiye.zakirova@bk.ru



называемые «маркеры» патологии ЖКТ, энтероколита или болезни Крона, в частности, (рецидивирующие афты полости рта, ангулярный хейлит, атрофический глоссит), а особенно их сочетание, значительно облегчает работу врача-стоматолога в практическом здравоохранении и определяет необходимость проведения углубленного обследования данной категории больных гастроэнтерологом для оптимизации результатов лечения.

**Ключевые слова:** рецидивирующие афты, хейлит, глоссит, слизистая оболочка рта, болезнь Крона, клиника, диагностика

### Abstract.

#### “Dental markers” of Crohn’s disease

*I.G. Romanenko, D.Yu. Kryuchkov, A.A. Dzherelei, S.A. Bobkova, A.G. Kryachko, Z.M. Zakirova*

We examined 189 patients with oral aphthae (both new and recurrent) aged from 9 to 69 years, of which 122 (64.6%) were urban residents, 67 (35.4%) were rural residents, women – 111 (58.7%), men – 78 (41.3%). The presence of gastrointestinal pathology based on the results of the anamnesis was revealed in 126 (66.7%) patients; in 63 (33.3%) patients it was determined by a gastroenterologist after dentist’s consultation. According to the WHO classification, the following forms of chronic recurrent aphthous stomatitis were diagnosed: fibrinous (classical aphthae of Mikulicz) in 184 patients, scarring (Setton’s aphthae) in 3 patients and deforming in 2 patients; strepto-staphylococcal form of angular cheilitis was identified in 130 (68.8%) patients (women – 87 (66, 9%), men – 43 (33.1%)): in 70% of observations (91 patients), the lesion was bilateral – in 79 (86.8%) women and in 36 (39.6%) men, in 39 patients (30%) – unilateral: in 8 (0.9%) women and 7 (0.8%) men and desquamative glossitis in 113 (59.8%) patients (women – 74 (65.5%), men – 39 (34.5%)). The migratory form was recorded in 61 (53.9%) women and 32 (28.3%) men, the fixed form – in 13 (11.5%) women and 7 (6.2%) men. Diagnostic criteria for recurrent aphthae consist of the totality of data obtained during the collection of anamnesis, visible clinical manifestations and the results of additional examination methods. However, knowledge and ability to identify in a patient the so-called “markers” of gastrointestinal pathology, enterocolitis or Crohn’s disease, in particular (recurrent oral aphthae, angular cheilitis, atrophic glossitis), and especially their combination, greatly facilitates the work of the dentist in practical healthcare and determines the need for an in-depth examination by a gastroenterologist of this category of patients to optimize treatment results.

**Key words:** recurrent aphthae, cheilitis, glossitis, oral mucosa, Crohn’s disease, clinic, diagnosis

### Актуальность

Заболевания слизистой оболочки рта (СОР) до настоящего времени самые малоизученные среди других стоматологических заболеваний с точки зрения этиологии, патогенеза, и особенно диагностики и лечения, хотя и находятся в центре внимания современной стоматологии. Большая их часть – не самостоятельные нозологии, а проявления патологии различных внутренних органов и систем. СОР – это «зеркало» (отражение), т.е. локальное проявление постоянного воздействия различных внешних и внутренних (патологии желудочно-кишечного тракта, в частности) факторов [3]. Болезнь Крона (БК) – одна из основных форм воспалительных заболеваний кишечника, при которой трансмуральное воспаление может затрагивать любой участок желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от ротовой полости до прямой кишки, но чаще всего оно возникает в терминальном отделе подвздошной кишки или в толстом кишечнике. Клиника БК в активной стадии со стороны ЖКТ может проявляться хронической диареей, болью в животе, потерей веса, лихорадкой, тяжелыми гнойными осложнениями (кишечными свищами, внутрибрюшным абсцессом и проч.). В полости рта клинические проявления БК

(шифр по МКБ-10 К.50 (региональный энтерит)) делятся, как на специфические поражения (рельеф слизистой имеет вид «булыжной мостовой» («метки») – это отпечатки зубов по линии их смыкания на СО щек, которая отчетна за счет хронического воспаления по всей длине ЖКТ, возможно появление глубоких линейных язв), так и неспецифические: афтозный стоматит, ангулярный хейлит или атрофический глоссит и др. [1].

Среди всех заболеваний СОР распространенность хронического рецидивирующего афтозного стоматита (ХРАС) от 2 до 10% среди 1/5 части всего населения, а частота проявлений в общей популяции колеблется в среднем от 10 до 20% случаев, однако при заболеваниях ЖКТ имеется тенденция к их повышению от 60 до 87,8% случаев обследований. Возраст большинства больных с патологией слизистой колеблется от 20 до 40 лет с преобладанием у лиц женского пола, реже у детей и пожилых [2, 4, 6, 8].

### Цель работы

По результатам катанеза и объективного обследования определить частоту проявления различных элементов поражения на СОР у больных энте-

роколитом и на основании анализа результатов выявить «маркеры» болезни Крона.

## Материал и методы

Набор пациентов проводили в клинике «Мой стоматолог» г. Симферополя (база кафедры стоматологии ДПО Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»).

При постановке диагноза ХРАС мы использовали классификацию ВОЗ, согласно которой выделены три клинические формы: фибринозная (классические афты Микулчи), рубцующая (протекает с упорным течением и длительностью существования афт Сеттона) и деформирующая (еще более тяжелая в клиническом отношении). Шифр ХРАС, согласно МКБ – 10 K12.0 [7, 9].

Первичный осмотр пациента включал детальный сбор анамнеза, осмотр органов и тканей рта. Изучая жалобы больного, особо сосредотачивались на выяснении наследственных и сопутствующих заболеваний, имеющих вредных привычек и их давности, узнавали о вредных профессиональных факторах. Отмечали положение зубных рядов и вид прикуса, оценивали состояние пародонта, качество и количество зубных отложений. Особое внимание уделяли состоянию СОР: устанавливали цвет, рельеф, степень увлажненности, наличие гиперемии, отечности, язв, эрозий, рубцов, папул и пустул различного генеза. Изучали состояние слюнных желез, их выводных протоков.

## Результаты исследования

За период с 2018 по апрель 2024 года обратилось 189 пациентов с афтами рта (как с впервые появившимися, так и с рецидивирующими), из них городских жителей – 122 (64,6%), сельских – 67 (35,4%), гендерная дифференциация непропорциональна: женщин – 111 (58,7%), мужчин – 78 (41,3%), в возрасте от 9 до 69 лет.

Наличие патологии ЖКТ по результатам анамнеза выявлено у 126 (66,7%) пациентов, у 63 (33,3%) установил гастроэнтеролог после консультации по направлению стоматолога. Из анамнеза установлено наличие наследственности (патология ЖКТ у членов семьи) в 65,98% наблюдений (68 человек), сопутствующей соматической патологии: сердечно-сосудистой системы у 90 (47,6%) пациентов, эндокринной системы (сахарный диабет – 44 (23,3%) больных, патология щитовидной железы – 78 (41,3%) обследованных), вредных привычек – курение (более 10 лет) у 124 (65,6%) наблюдаемых, постоянное облизывание губ – у 13 (6,9%) пациентов. При объективном обследовании ротовой полости патология прикуса отмечена у 82 (43,4%) больных, заболевания пародонта у 106 (56,1%) обследованных. Уровень гигиены был различным: от неудовлетворительного – 59 (31,2%) больных до хорошего

– 51 (26,98%) пациент. Патологии слюнных желез, их выводных протоков выявлено не было.

Нами были диагностированы фибринозная у – 184 пациентов (рис. 1-8), рубцующая – у 3 больных (рис. 9), деформирующая формы – у 2 обследованных (рис. 10).

Клиническая картина фибринозной формы ХРАС начинается с появления гиперемированного и болезненного пятна (диаметром до 1 см) круглой или овальной формы, через несколько часов пятно слегка приподнимается над окружающей слизистой оболочкой, на фоне развития острого воспаления образуется эрозия. Патоморфологически в течении рецидивирующих афт полости рта выделяют несколько стадий воспалительного процесса. В первой стадии на СОР появляется депигментированное и эритематозное пятно (рис. 5), которое постепенно переходит во вторую стадию – эрозивно-язвенную (рис. 4) и третью стадию заживления (рис. 12) [5].

При объективном осмотре афта покрыта серовато-белым фибринозным налетом, по периферии окружена тонким гиперемированным ободком, в основании афтозного элемента выявляется застойная гиперемия, инфильтрация очага некротическими массами серовато-белого цвета. При пальпации афта слабо болезненная. Высыпания чаще локализовались на слизистой оболочке губ и языка (на его кончике и боковых поверхностях), либо в сочетании (на губах и языке) (рис. 1-4, 7), реже на СО мягкого неба (рис. 6) и дна полости рта (рис. 8), а также щек [3, 5].

Нами диагностированы ангулярный хейлит (АХ) (шифр по МКБ-10 K13.00) у 130 (68,8%) пациентов (женщин – 87 (66,9%), мужчин – 43 (33,1%) (рис. 13) и десквамативный глоссит (по МКБ-10 шифр K14.1) у 113 (59,8%) больных (женщин – 74 (65,5%), мужчин – 39 (34,5%)) (рис. 14).

У всех пациентов с АХ выявлена стрепто-стафилококковая форма, которая вызывается бактериями *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А) и *Streptococcus aureus* (золотистый стафилококк), реже *Staphylococcus epidermidis* (эпидермальный стафилококк) и *Streptococcus salivarius* (слюнной стафилококк). Больные предъявляли жалобы на сухость, покраснение, появление трещинок, иногда образование мелких язвочек, болезненность и боль, зуд, ощущение жжения. Объективно выявляли инфильтрацию эпителия и прилегающей кожи, классические признаки воспаления: гиперемию, отек и болезненные при пальпации участки кожи (за счет появления эрозий, покрытых корками желтого цвета) в уголках рта. Регионарные лимфатические узлы были слегка увеличены, при пальпации незначительно болезненны. У 91 (70%) пациентов поражение было двусторонним: у 79 (86,8%) женщин и у 36 (39,6%) мужчин, у 39 (30%) – односторонним: у 8 (0,9%) женщин и 7 (0,8%) мужчин.

При десквамативном глоссите жалобы отсутствовали в 59,3% наблюдений (у 67 пациентов выявили при осмотре), либо на необычный вид языка или



Рис. 1

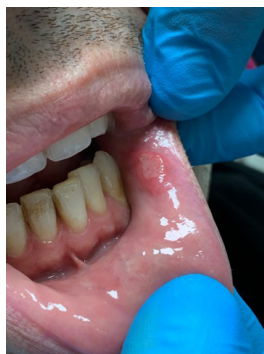


Рис. 2

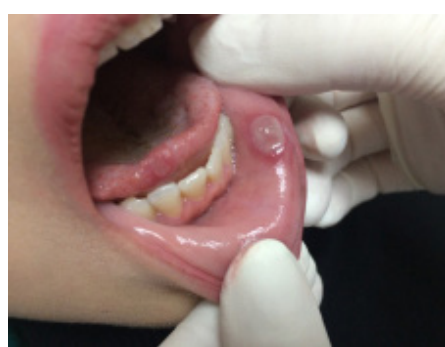


Рис. 3



Рис. 4



Рис. 5



Рис. 6

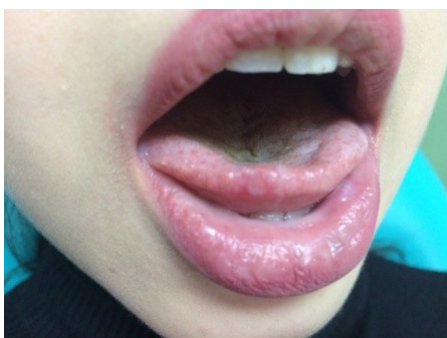


Рис. 7



Рис. 8

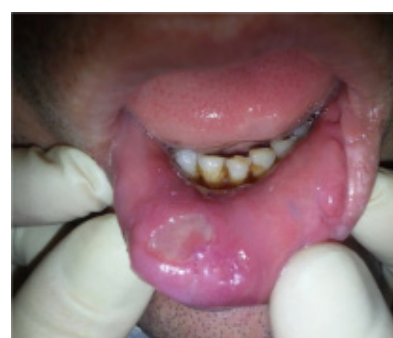


Рис. 9



Рис. 10

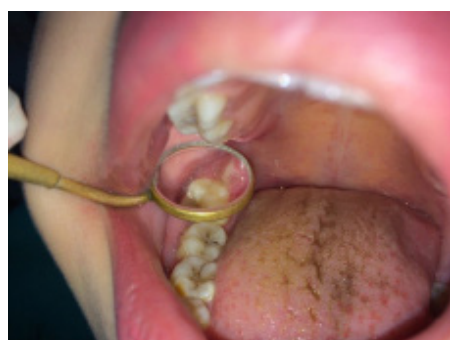


Рис. 11



Рис. 12



Рис. 13

дискомфорт в виде болезненных ощущений и чувства жжения. Клинически объективно – участки отслаивающегося и слущивающегося эпителия в виде красных пятен разного размера со светлой каймой. Мигрирующая форма зафиксирована у 61 (53,98%) женщины и у 32 (28,32%) мужчин, фиксированная форма – у 13 (11,5%) женщин и 7 (6,2%) мужчин.

Из-за сходства клинической картины необходимо проведение дифференциальной диагностики рецидивирующих афт полости рта с проявлениями рецидивирующего герпеса, болезнью Бехчета, большим афтозом Турена, травматическими поражениями СОР, различными папулезными высыпаниями, а также стрепто-стафилококковой формы ангулярного хейлита с микотической формой и сифилитической заедой, а десквамативного глоссита с вторичным сифилисом, лихеноидной формой красного плоского лишая, плоской формой лейкоплакии, болезнью Аддисона-Бирмера, системной склеродермией, арибофлавинозом, гальванозом, многоформной экссудативной эритемой.

## Вывод

Диагностические критерии рецидивирующих афт, безусловно, складываются из совокупности полученных данных при сборе анамнеза, видимых клинических проявлений и результатов дополнительных методов обследования. Однако знание и умение выявить у пациента так называемые «маркеры» патологии ЖКТ, энтероколита или болезни Крона, в частности, (рецидивирующие афты рта, ангулярный хейлит, атрофический глоссит), а особенно их сочетание, значительно облегчает работу врача-стоматолога в практическом здравоохранении и определяет необходимость проведения углубленного обследования гастроэнтерологом данной категории больных для оптимизации результатов лечения.

## Литература

1. Романенко П.Г., Халилова А.С., Полещук О.Ю., Крючков Д.Ю., Джерелай А.А., Крючкова О.Н. Изменения слюны у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (обзор литературы). *Крымский терапевтический журнал*. 2023; 4: 25-29.
2. Гажва С. П., Горячева Т. П., Горячева П. П., Гажва Ю. В. Клинико-ориентированные технологии для ранней визуализации патологических состояний слизистой оболочки рта: учебное пособие. Н. Новгород, 2019. – 68 с.
3. Галимова П. А., Юнусова Р.Д., Лукманова Н. Н. Коньшева О.А. Особенности стоматологического статуса полости рта у пациентов с рецидивирующими афтами полости рта на фоне кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта. *«Интернаука»: научный журнал*. 2021; 1 (177); 1: 44-47.
4. Робакидзе Н. С., Щукина О. Б. Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (4): 15-21.
5. Житкова А. А., Камлук Е. Б., Моница Е. В. Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения хронического афтозного стоматита. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2018; 1 (75): 44-46.
6. Акмалова Г. М., Чуйкин С. В., Чернышева Н. Д., Назмиева С. Ф. Структура соматической патологии у детей с афтозным стоматитом. *Проблемы стоматологии*. 2020; 16 (1): 93-97.
7. Янушевич, О. О. Терапевтическая стоматология: учебник. – 3-е изд.,

перераб. и доп. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2016. 760 с.

8. Slezakova S., Borilova Linhartova P., Masopustova L. Association of the NOD-like receptor 3 (NLRP3) gene variability with recurrent aphthous stomatitis in the Czech population. *J Oral Pathol Med*. 2018; 47(4): 434-439.
9. Edgar N. R., Saleh D., Miller R. A. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2019; 10 (3): 26-36.

## 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