

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

№3 / 2024 год / www.crimtj.ru

Crimean Journal
of Internal Diseases

№3

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.

№3, 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

Интернет-сайт: crimtj.ru

Тираж: 1000 экз.

Телефон +79788752152

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

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Дата выхода в свет 18.10.2024 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

#3, 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

Internet site: crimtj.ru

Phone: +79788752152

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

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

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

At a reprint the reference to the journal required

Russian scientific-practical journal

Editor-in-Chief

IL Kliaritskaia, Simferopol

Assistant of editor-in-chief

YA Moshko, Simferopol

Executive secretary

IA Iskova, Simferopol

Executive editor

EV Maksimova, Simferopol

Editorial Board

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

Editorial Council Members

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

Содержание

Лекции и обзоры

Методы физиотерапии для лечения недержания мочи у пациентов после радикальной простатэктомии.....	5
<i>В.А. Черноротов, В.С. Костенич, Е.А. Крадинова, Р.Р. Звезгинцев</i>	
Применение нейромодуляторов при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта (часть 2).....	15
<i>И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Т.А. Цапьяк</i>	
Роль дисбиоза кишечника в развитии метаболического синдрома	25
<i>Н.Е. Моногарова, Г.М. Лукашевич, А.Е. Клочков, М.А. Крюк, П.Г. Фоменко</i>	
Терапия рецидивирующих афт рта у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта на современном этапе: трудности и перспективы (обзор литературы)	34
<i>И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, А.А. Джерелей, С.А. Бобкова, С.М. Горобец, Э.Э. Саттарова</i>	
Приверженность населения России к вакцинации туберкулеза	40
<i>М.М. Юсупалиева, Н.И. Яворская, А.В. Филоненко</i>	

В помощь практическому врачу

Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца – системная микроциркуляторная патология.....	51
<i>В.В. Килесса, Н.В. Жукова, Е.А. Ицкова, М.Г. Шкадова, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова</i>	

Мировые новости

Европейский конгресс кардиологов 2024 года, обновление клинических рекомендаций по нескольким наиболее актуальным проблемам.....	59
<i>О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова</i>	

Оригинальные исследования

Влияние различных патогенетических механизмов синдрома гиперпролактинемии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин пременопаузального возраста.....	65
<i>В.С. Иванов, В.В. Смирнов, С.Н. Иванов, Р.Д. Думбадзе, А.Б. Шаповалова, А. Аббас, Т.Н. Макеева</i>	
Обзор возможностей визуализации образовательного материала для совершенствования профессиональных компетенций студентов медицинского и фармацевтического профилей	71
<i>А.Е. Позднякова, Д.И. Поздняков</i>	
Влияние питания на клинические проявления акне	76
<i>Д.В. Прохоров, Е.А. Кружилина, М.Б. Истирьян, М.Ю. Кузнецова, М.В. Нгема</i>	
Нарушения углеводного обмена при остром инфаркте миокарда	81
<i>О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, А.В. Козина</i>	

Опыт клинициста

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): описание клинического случая	86
<i>А.А. Заяева, В.А. Белоглазов, Ю.В. Усаченко, И.А. Яцков, К.В. Бублей, Н.В. Кириш</i>	

Contents

Lectures and Reviews

- Physiotherapy methods for the treatment of urinary incontinence in patients after radical prostatectomy 5
V.A. Chernorotov, V.S. Kostenich, E.A. Kradinova, R.R. Zvegincev
- The use of neuromodulators for gastrointestinal disorders (part 2) 15
I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivoi, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak
- The role of intestinal dysbiosis in the development of metabolic syndrome 25
N.Y. Monogarova, G.M. Lukashevich, A.Y. Klochkov, M.A. Kryuk, P.G. Fomenko
- Treatment of recurrent oral aphthae in patients with gastrointestinal pathology at the present stage: difficulties and prospects (literature review) 34
I.G. Romanenko, D.Yu. Kryuchkov, A.A. Dzhereley, S.A. Bobkova, S.M. Gorobets, E.E. Sattarova
- Adherence of the russian population to tuberculosis vaccination 40
M.M. Yusupaliyeva, N.I. Yavorskaya, A.V. Filonenko

To help the practitioner

- Chronic heart failure in coronary heart disease – systemic microcirculatory pathology 51
V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, E.A. Itskova, M.G. Shkadova, Yu.A. Lutai, E.A. Kostyukova

World News

- The European congress of cardiology 2024, updating clinical guidelines on several of the most pressing issues 59
O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutay, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

Original articles

- The influence of various pathogenetic mechanisms of hyperprolactinemia syndrome on the risk of developing cardiovascular diseases in premenopausal women 65
V.S. Ivanov, V.V. Smirnov, S.N. Ivanov, R.D. Dumbadze, A.B. Shapovalova, A. Abbas, T.N. Makeeva
- The relevance of the development of preparations based on cabbage for the treatment and prevention of stomach ulcers 71
A.E. Pozdnyakova, D.I. Pozdnyakov
- The effect of nutrition on the clinical manifestations of acne 76
D.V. Prokhorov, E.A. Kruzhilina, M.B. Ispiryanyan, M.Y. Kuznetsova, M.V. Ngema
- Disorders of carbohydrate metabolism in acute myocardial infarction 81
O.V. Shtygasheva, E.S. Ageeva, A.V. Kozina

Case Report

- Familial mediterranean fever (periodic disease): description of a clinical case 86
A.A. Zayayeva, V.A. Beloglazov, Y.V. Usachenko, I.A. Yatskov, K.V. Bublely, N.V. Kirsh

Методы физиотерапии для лечения недержания мочи у пациентов после радикальной простатэктомии

В.А. Черноротов, В.С. Костенич, Е.А. Крадинова, Р.Р. Звегинцев

Physiotherapy methods for the treatment of urinary incontinence in patients after radical prostatectomy

V.A. Chernorotov, V.S. Kostenich, E.A. Kradinova, R.R. Zvegincev

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

Ключевые слова: Реабилитация функции удержания мочи, недержание мочи, радикальная простатэктомия, методы физиотерапии, медицинская реабилитация

Резюме

Методы физиотерапии для лечения недержания мочи у пациентов после радикальной простатэктомии

В.А. Черноротов, В.С. Костенич, Е.А. Крадинова, Р.Р. Звегинцев

На протяжении последних 10 лет отмечается непрерывное повышение заболеваемости раком предстательной железы за счет локализованных форм (I-II стадии). Естественным образом повышается частота выполнения радикальной простатэктомии, одним из основных осложнений которой является недержание мочи. В данном литературном обзоре приведены исследования, в которых изучалась эффективность методов реабилитации, которые используются для восстановления функции удержания мочи. Основным методом реабилитации, с наибольшей доказательной базой, является тренировка мышц тазового дна с биологически обратной связью. Электростимуляция мышц тазового дна активно используется, особенно эффективна для лиц, которые не могут сокращать мышцы тазового дна. В литературе встречаются и другие методы физиотерапии для восстановления функции удержания мочи после радикальной простатэктомии, применение которых оказывается эффективным, но еще не нашедших широкого применения в лечении недержания мочи. К этим методам относится вибрационная терапия всего тела, экстракорпоральная магнитная стимуляция, акупунктура.

Ключевые слова: Реабилитация функции удержания мочи, недержание мочи, радикальная простатэктомия, методы физиотерапии, медицинская реабилитация.

Черноротов Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой лучевой диагностики Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», контактная информация: chernorotov.csmti@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского

Костенич Виктор Сергеевич, преподаватель кафедры лучевой диагностики Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», контактная информация: v-kostenich@mail.ru, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского

Крадинова Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии I медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского. Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7 kradinova2007@gambler.ru

Звегинцев Роман Романович, аспирант, преподаватель кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии I медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского. Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7 rotamuse97@gmail.com

Abstract

Physiotherapy methods for the treatment of urinary incontinence in patients after radical prostatectomy

V.A. Chernorotov, V.S. Kostenich, E.A. Kradinova, R.R. Zvegincev

Over the past 10 years, there has been a continuous increase in the incidence of prostate cancer due to localized forms (stages I-II). The frequency of radical prostatectomy, one of the main complications of which is urinary incontinence, is naturally increasing. This literature review highlights studies that have examined the effectiveness of rehabilitation methods used to restore urinary continence. The main method of rehabilitation, with the greatest evidence base, is training of the pelvic floor muscles with biofeedback. Electrical stimulation of the pelvic floor muscles is widely used and is especially effective for individuals who cannot contract the pelvic floor muscles. There are other methods of physical therapy in the literature for restoring urinary continence after radical prostatectomy, the use of which appears to be effective, but have not yet found widespread use in the treatment of urinary incontinence. These methods include whole body vibration therapy, extracorporeal magnetic stimulation, and acupuncture.

Key words: Rehabilitation of urinary continence function, urinary incontinence, radical prostatectomy, physiotherapy methods, medical rehabilitation.

Введение

Рак предстательной железы занимает второе место по частоте встречаемости в мире среди мужского населения. Ежегодно регистрируется около 1,1 млн новых случаев по всему миру [1]. Согласно отчетам, в 2022 г. в России было выявлено 42 124 новых случая рака простаты, распространенность составила 198,9 больных на 100 тысяч населения. Ежегодно отмечается прирост заболеваемости преимущественно за счет локализованных форм заболеваний. Так, удельный вес рака предстательной железы I-II ст. в 2012 г. составлял 48,4%, в 2022 г. этот показатель вырос до 63,0% (прирост составил 30,1%). Отмечен отрицательный прирост удельного веса рака предстательной железы III ст. (в 2012-31,8%; в 2022-15,0%, прирост составил — 52,8%) [2]. Улучшение ранней диагностики ЗНО простаты естественным образом привели к увеличению частоты выполнения радикальных простатэктомий (РПЭ) как метода радикального лечения локализованных форм рака предстательной железы.

Типичным осложнением после РПЭ является недержание мочи (НМ), которое характеризуется непроизвольным истечением мочи при напряжении, возникающем, например, при чихании или кашле [3]. Удержание мочи происходит посредством комбинированного действия мышц детрузора мочевого пузыря, двух сфинктеров: проксимального, дистального (рабдосфинктера) [4]. Проксимальный сфинктер состоит из гладкомышечных волокон, которые охватывают простатический отдел уретры от шейки мочевого пузыря до семенного бугорка. Дистальный – представлен поперечнополосатыми мышечными волокнами, относящимися к лобково-копчиковой мышце. При простатэктомии проксимальный сфинктер и подвешивающие связки удаляются. После чего основная роль удержания мочи отводится дистальному уретральному сфинктеру. В его состав входят поперечно-полосатые волокна двух типов. Первый тип (медленные или

«тонические») — обеспечивают тонус сфинктера в фазу наполнения микционного цикла и расслабляются только в момент инициации мочеиспускания. 2 тип — «быстрые» мышечные волокна, которые осуществляют сильные кратковременные сокращения в ответ на резкое повышение внутрибрюшного давления, что обеспечивает резкое увеличение внутриуретрального давления и удержания мочи [4]. Недержание мочи после простатэктомии имеет мультифакториальный характер. Помимо удаления проксимального сфинктера уретры, к факторам, влияющие на недержание мочи в послеоперационном периоде, относят: укорочение уретры, дисфункция сфинктера уретры, гиперактивность мышц детрузора, низкая эластичность мочевого пузыря и послеоперационные изменения чувствительности вследствие повреждения волокон срамного нерва, иннервирующего дистальный сфинктер [5, 6].

Немаловажную роль в удержании мочи отводится опорным структурам таза. Топографически эти структуры разделяют на 3 анатомических комплекса: передние и задние опорные структуры, тазовое дно. К передним структурам относят пубоуретральные связки, которые представлены пубовезикальной связкой, пубопростатической связкой и arcus tendineus тазовой фасции. Данные связки стабилизируют пространственное положение шейки мочевого пузыря, а также комплекса наружного сфинктера уретры, участвуют в фиксации мембранозной уретры [7]. Анатомические структуры, формирующие заднюю опорную структуру, состоят из фасции Денонвилле, musculus rectourethralis и мышц леваторов [8, 9]. Третьей опорной структурой считается тазовое дно, которое напрямую не влияет на уретру, но обеспечивает дополнительную компрессию уретры.

Цель настоящего исследования – анализ и обобщение литературных данных с целью изучения методов физиотерапии используемых для восстановления функции удержания мочи в ранний и позд-

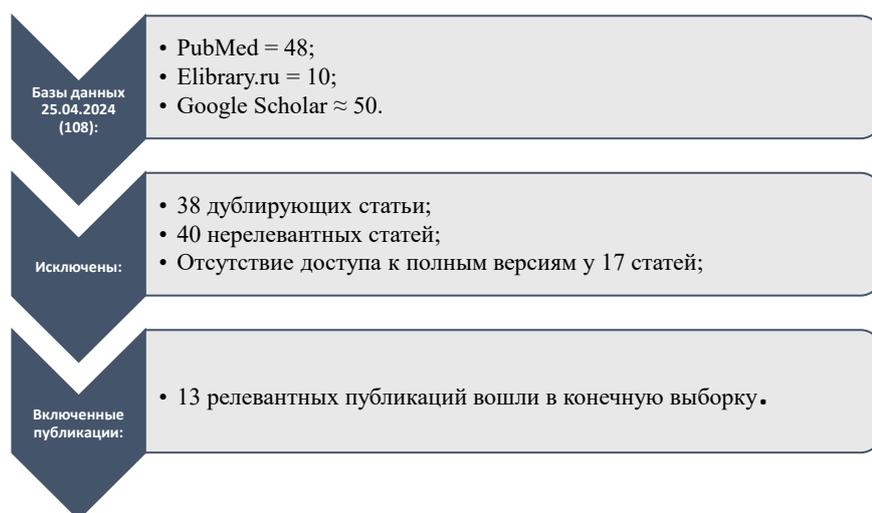


Рис. 1. Процесс включения в исследование статей.

ний послеоперационные периоды.

Описание методики

В настоящей работе применялся контент-анализ релевантных публикаций за последние 5 лет. Отбор научных работ проводился с использованием баз PubMed, Российской Государственной Библиотеки, «Киберленинка», Научной электронной библиотеки (elibrary.ru) и сервиса «Гугл Академия» (Google Scholar), в которых анализировался массив тематических публикаций глубиной не более чем до 2019 г. Исключались патенты. Статьи на русском и английском языках допускались в данном исследовании. Используя методологические фильтры описанных выше сервисов, были включены клинические исследования, рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры литературы. Рандомизированные контролируемые исследования оценивали по шкале PEDro. Первоначальные критерии включения основывались на содержании заголовка и аннотации. Для поиска информации в русскоязычных базах данных использовали библиографические дескрипторы: «недержание мочи после радикальной простатэктомии», «физиотерапия», «восстановление функции удержания мочи», «реабилитация функции удержания мочи». Выбор был обусловлен имплицитным знанием и последующим визуальным выявлением ключевых слов в публикациях базы PubMed с использованием опции «похожие публикации» (similar articles) для биомедицинских статей. Для поиска зарубежных источников использовались дескрипторы – «urinary incontinence after radical prostatectomy», «physiotherapy», «recovery of urinary retention function», «rehabilitation of urinary retention function». После исключения дублирующих статей, на основании аннотаций, исключались нерелевантные статьи. Если в дальнейшем полнотекстовая статья оказывалась недоступной или в ней отсутствовала соответствующая информация, она исключалась из исследования. Противоречия

обсуждались между рецензентами, а для решения дальнейших споров привлекался независимый рецензент. На рисунке 1 представлен процесс включения в исследование статей. Таким образом, было установлено 13 релевантных публикаций.

Результаты

Тренировка мышц тазового дна

В консервативном лечении НМ ведущую роль отводят тренировке мышц тазового дна (ТМТД). Большинство специалистов сходятся во мнении, что использование биологически обратной связи (БОС) повышает эффективность метода. Возможность информирования пациента о физиологических показателях во время тренировки позволяет повысить эффективность занятий. Метод медицинской реабилитации, при котором человеку с помощью электронных приборов мгновенно и непрерывно предоставляется информация о физиологических показателях деятельности его внутренних органов посредством световых или звуковых сигналов, называется биологической обратной связью [10].

Сознательная тренировка мышц таза после обучения с применением биологической обратной связи помогает изолированно управлять мышцами тазового дна, точно прикладывать усилия и уменьшить влияние их антагонистов (мышц живота). Основная трудность заключается в том, что 40-60% пациентов не способны изолированно сокращать мышцы тазового дна, поскольку они являются анатомически скрытыми [11]. После освоения пациентом данной методики очередные занятия направлены на укрепление мышц тазового дна и выработку перинеального рефлекса [12].

В системном обзоре (Strączyńska A. et al. 2019) (табл. 2) исследовалась эффективность ТМТД для лечения НМ после РПЭ. Восстановительное лечение проводилось в сроки от 1 до 12 месяцев. В исследо-

Методы реабилитации функции удержания мочи используемые в различных исследованиях с их показателями и критическим обзором.

Исследование	К-во исследуемых	Способы контроля	Методика реабилитации	Полученные результаты
Абоян и др. [10]	43	Опросник ICIQ-SF, тест с прокладками.	1 линия: Биологически обратная связь (БОС-терапия); Ээмтд; Эмимтд; Аппаратная психофизиологическая коррекция (АПК); 2 линия: БОС-терапия; Ээмтд; Эмимтд Апк; 3 линия: БОС-терапия; Ээмтд; МИЛ-терапия; Гидротерапия; 4 линия: Оперативное лечение.	До начала реабилитации средний балл по опроснику ICIQ-SF составил 14 баллов, что соответствует тяжелой степени НМ, при этом пациенты использовали более 4 прокладок в сутки. После завершения 3 линии терапии пациенты средний балл по опроснику ICIQ-SF составил 5, что соответствует легкой степени НМ ($p < 0,01$), а количество прокладок сократилось до одной и менее в сутки ($p < 0,01$).
Tilki D. et al. [19].	6918	Тест с прокладками	3 группы пациентов: 1 – мочевого катетер был установлен < 7 суток; 2 – мочевого катетер был установлен 7-14 дней; 3 – мочевого катетер был установлен более 14 дней.	Частота развития НМ через 1 неделю после РПЭ в группах составил 31,2%, 27,4% и 18,0%, соответственно. В этих же группах показатели НМ через 3 месяца и 1 год составили 82,7%, 79,2%, 74,1% и 90,8%, 91,6%, 88,2%, соответственно.
Soto González M. et al. [20]	47	Опросник ICIQ-SF, тест с прокладками.	Электротерапия; ТМТД с БОС	Через 3 месяца у 64% пациентов в ИГ, в которой проводили физиотерапию, функцию удержания мочи восстановилась, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 9,1%.
Aydin Sayılan et al. (2018) [23]	60	Опросник ICIQ-SF, тест с прокладками, дневник.	ТМТД с БОС. КГ: без ТМТД, дыхательных тренировок. ИГ: 1-4 ТМТД по 1 часу; 20 сокращений по 10 сек в 3 позициях по 3 подхода до 20 раз в день в течении 6 месяцев.	Регулярная ТМТД в течение 6 месяцев после РПЭ значительно минимизирует проблемы с мочеиспусканием у мужчин.
Bernardes et al. (2022) [24]	63	Опросник ICIQ-SF, тест с прокладками.	Акупунктура и ТМТД. КГ: 8 сеансов ТМТД под контролем врача, ежедневно ТМТД дома на протяжении 8 недель. ИГ: 8 сеансов ТМТД под контролем врача, ежедневно ТМТД дома на протяжении 8 недель + 8 сеансов акупунктуры.	Обе группы демонстрировали уменьшение симптомов недержания мочи после РП. Результаты и после 4, и после 8 недель терапии отмечали лучший результат у пациентов, получавших ТМТД в сочетании с акупунктурой.
Gezginci et al. (2022) [25]	60	Опросник ICIQ-SF, ICIQ-MLUTS.	КГ: стандартная мед. помощь без физиотерапии. ИГ: ТМТД, обучение техники контроля мочевого пузыря, изменения образа жизни, ТМТД до операции и через 7 дней после удаления катетера, проверка смартфона не чаще 1 раза в неделю.	У мужчин, которым проводилась предоперационная ТМТД отмечалось улучшение функции удержания мочи в сравнении с КГ. Физиотерапия улучшила качество жизни пациентов после РП.

Продолжение табл. 1

Milios J. E. et al. [26]	107	Опросник ICIQ-SF, тест с прокладками, ведение дневника мочеиспускания.	<p>Все группы: 2 тренировка по 30 мин под контролем врача за 5 недель до РП с использованием БОС.</p> <p>КГ: ТМТД 3 раза в день по 10 сокращений в течении 10 с. Продолжение ТМТД 12 недель после РПЭ.</p> <p>ИГ: 6 подходов по 10 быстрых сокращений (1 с.) и 10 медленных (10 с) в до- и послеоперационный периоды</p>	На 2-ом, 6-ом, 12-ом месяцах ИГ показывала лучшие результаты удержания мочи и улучшение качество жизни пациентов.
Strojek et al. [27]	34	Опросники BDI-II, EPIC-26.	<p>КГ: физиотерапия не проводилась.</p> <p>ИС: 24 индивидуальных занятий ТМТД 2 р/нед 3 мес. перед РП; после РПЭ – индивидуально;</p> <p>Перед ТМТД: коррекция осанки, мобилизация крестцово-подвздошного и крестцово-поясничного суставов, дыхательные упражнения.</p>	Через 12 недель после РП в группе с ТМТД отмечается улучшение качества жизни, улучшается функция удержания мочи и сексуальная функция.
Tantawy et al. [28]	61	Визуально-аналоговая шкала, ICIQ-SF, тест с прокладками.	<p>Всем: ежедневная ТМТД: 10 с. сокращения 10 с. расслабления 15 подходов с увеличением на 1 с. каждую неделю + быстрое сокращение и расслабление 20 раз, а после 10 сек расслабление.</p> <p>Кг: тмтд.</p> <p>ИГ: ТМТД + ВТВТ 3 р/нед. на протяжении 4 недель: 1-2 сеанса частота 20 Hz, смещение от пика к пику 2 мм, продолжение каждого подхода 45 с. с последующим 60 с. перерывом; 3-12 подходов – частота 40 Hz, смещение от пика к пику 4 мм, продолжительность каждого сета 60 с. с последующим 60 с. перерывом.</p>	Через 4 недели и 2 месяца после РП в группе с ТМТД + ВТВТ отмечено улучшение функции удержания мочи в сравнении с КГ.
Pané-Alemany et al. [29]	70	Физикальная оценка, тест с прокладками, ICIQ-SF, SF-12, I-QoL test.	<p>КГ: электростимуляция тазового дна через промежность, ТМТД.</p> <p>ИГ: анальная электростимуляция, ТМТД.</p> <p>Параметры для обеих групп: 10-15 мин, частота 30 Hz, ширина импульса 0.25 мс, интенсивность 10-30 мА, отсутствие циклов включения/выключения; 5 мин – частота 50 Hz, ширина импульса 0.25 мс, интенсивность 1-50 мА, циклы включения/выключения индивидуальны; ТМТД с врачом и на дому: 20 сокращений (10 по 8-10 сек, 10 по 3 сек), 3 раза в день 10 недель.</p>	Независимо от типа электростимуляции, отмечалось улучшение функции удержания мочи и качества жизни в обеих группах.

вании Centemero et al. [13], включенной в данный обзор, отмечено, что среди пациентов, получавших предоперационную ТМТД, риск недержания мочи был в 0.4 раза ниже через 3 месяца после РПЭ. В исследовании Overgård M, et al. (2008) отмечено, что ТМТД под контролем специалиста повышала эффективность упражнений в сравнении с группой, в которой проводились единичные групповые занятия,

после которых были выданы подробные инструкции для тренировки в домашних условиях. Режимы тренировки различались. Тренировки рекомендовались 3 раза в день: от 10 до 15 сокращений по 5-10 сек с расслаблением 10 секунд. Тренировки проводили в положении лежа, сидя и стоя. Авторы статьи пришли к выводу, что ТМТД является эффективным способом лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии, позволяющим улучшить

не только физические параметры, но и качество жизни мужчин после радикальной простатэктомии.

В исследовании (Milios J. E. et al. 2019) выявлено, что более интенсивные ТМТД эффективнее для скорейшего восстановления функции удержания мочи. В исследовании приняло участие 97 мужчин, которые были разделены на группы. Все пациенты прошли индивидуальное обучение со специалистом при использовании БОС. ТМТД начиналась за 5 недель до РПЭ. В контрольной группе тренировки были щадящими (10 сокращений по 10 секунд 3 подхода в день), в исследуемой группе мужчинам было предложено выполнять 6 подходов по 10 раз быстрых сокращений (по 1 с.) и 10 медленных сокращений (по 10 с.). Результаты исследования показали статистически значимую разницу в способности удерживать мочу между исследуемой и контрольной группой ($p < 0,05$). Однако повышать интенсивность тренировок считаем уместным не ранее, чем через месяц после оперативного вмешательства, с целью исключения возможности кровотечения или формирования мочевого затека из уретровезикального анастомоза.

В работе (Nahon I. et al. 2021 г.) доказано, что эффективность ТМТД в восстановлении функции удержания мочи через 3 месяца после РПЭ повышается при фокусировании на уретральную и анальную области, чем у пациентов с фокусом лишь на область уретры (RR 0.85, 95% CI 0.75 до 0.95). Отмечено, что первостепенной целью для повышения эффективности ТМТД является изменение паттерна сокращения мышц. Задачи тренировок мышц тазового дна и пути их достижения представлены в таблице 1. Основное внимание на тренировках должно уделяться дистальному уретральному сфинктеру. Важнейшим условием эффективных тренировок является обучение пациента сокращать нужные мышцы тазового дна. Для правильного понимания команд можно прибегнуть к командам, которые понятны мужчинам, например, команда «остановите мочеиспускание» или «сократите мышцы пениса» могут помочь мужчинам сосредоточиться на области ДУС. Получив необходимый навык, следующим этапом становится обучение мужчин сокращать ДУС перед повышением внутрибрюшного давления. Т.е. цель – достичь автоматизации посредством приобретения стойкого двигательного навыка.

О важности БОС при ТМТД свидетельствует исследование (Soto González M. et al., 2020 г.) (табл. 1), в котором пациенты были разделены на 2 группы. Пациентам исследуемой группы выполнялась ТМТД с БОС и электротерапия. Контрольная группа выполняла ТМТД по инструкции в домашних условиях. Участникам обеих групп были выданы подробные инструкции о тренировке мышц тазового дна, которые они выполняли в домашних условиях. В ходе исследования отмечена статистически значимая разница между группами через 3 месяца ($p = < 0,001$) и 6 месяцев ($p = < 0,001$). Через 3 месяца 64% пациентов в исследуемой группе восстановили функцию удержания

мочи, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 9.1%.

Несмотря на лидерство методики в консервативном лечении недержания мочи, до сих пор некоторые аспекты остаются дискуссионными, например, срок начала, интенсивность, длительность тренировок, выбор оптимального комплекса тренировок.

Электротерапия

Электрический ток вызывает возбуждение нервов, которое запускает точечные мышечные сокращения. Улучшает крово- и лимфоток, нормализуется функциональность нервов, ускоряется обмен веществ. Электростимуляция через поверхностные электроды, активируя срамной нерв и, следовательно, МТД. Улучшается тонус мышц и повышается эффективность ТМТД. Особенно эффективна электростимуляция для тех, кто не способен сокращать МТД.

В работе (Nahon I. et al. 2021 г.) исследовано применение электростимуляции в качестве дополнения к ТМТД после простатэктомии. Электростимуляция проводилась либо через поверхностные электроды, активируя срамной нерв и, следовательно, МТД, либо через анальный электрод. Недавние обзоры и метаанализы показали, что добавление электростимуляции может иметь небольшие преимущества, особенно у тех, кто не способен сокращать МТД [15, 16].

В исследовании (Soto González M. et al. 2020 г.) пациенты были разделены на 2 группы. Пациентам исследуемой группы выполнялась ТМТД с БОС и электротерапия. Контрольная группа не получала специфического лечения. Участкам обеих групп были выданы подробные инструкции о тренировке мышц тазового дна, которые они выполняли в домашних условиях. В ходе исследования отмечена статистически значимая разница между группами через 3 месяца ($p = < 0,001$) и 6 месяцев ($p = < 0,001$). Через 3 месяца 64% пациентов в исследуемой группе восстановили функцию удержания мочи, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 9,1%.

Существует 2 основные методики электростимуляции: посредством наложения поверхностных электродов на кожу и посредством установки анального электрода. Для большинства пациентов использование анальных электродов сопряжено со стрессом. В исследовании (Pané-Alemany et al. 2021 г.) сравнивали эффективность электростимуляции анальную и поверхностную. Данные исследования свидетельствуют, что независимо от типа электростимуляции, отмечалось улучшение функции удержания мочи и качества жизни в обеих группах.

В работе (Абоян и др., 2018 г.) (табл. 1) предложен комплекс реабилитации, который включал 4 линии. Первая линия проводилась через 15-30 дней после

Обзорные статьи и системные обзоры литературы относительно реабилитации функции удержания мочи.

Обзорная статья	К-во статей	Способы контроля	Методы реабилитации	Полученные результаты
Kai Yu et al. [15]	65	Опросник ICIQ-SF, тест с прокладками.	Упражнения Кегеля под контролем врача; биоэлектрическая терапия; фармакотерапия; биологически обратная связь;	Для раннего восстановления функции удержания мочи в срок от 1 до 6 месяцев наиболее эффективны БОС-терапия и профессиональная терапия под контролем врача. Электростимуляция нервов демонстрировала высокую эффективность через 3 месяца после операции.
Strączyńska A. et al. [17]	8	Оценивалась сила сокращения мышц посредством пальпации или баллонным катетером, просоединенным к датчику давления; Тест с прокладками; Ведение ежедневника мочеиспускания; ICIQ-SF.	Большинство исследований, включенные в обзор, начинали ТМТД после простатэктомии, некоторые начинали за 4 недели до радикальной простатэктомии.	ТМТД является эффективным методом лечения недержания мочи у мужчин после радикальной простатэктомии. ТМТД способна не только улучшать физические параметры, но и качество жизни мужчин после радикальной простатэктомии.
Mazur-Bialy A et al. [21]	39	Опросник ICIQ-SF, тест с прокладками, уродинамические параметры, сила и качество сокращений мышц тазового дна.	ТМТД с БОС, электростимуляция, вибрация.	ТМТД с БОС и ЭС и ТМТД с ЭС эффективные методы реабилитации функции удержания мочи после РПЭ. Программа тренировки мышц тазового дна должна подбираться индивидуально, основываясь на индивидуальных потребностях пациента.

Табл. 3

Задачи при тренировке мышц тазового дна и пути их достижения для восстановления функции удержания мочи.

Оптимизация сокращений МТД	Целесообразно начинать ТМТД до оперативного вмешательства. Возобновлять – после удаления катетера. Использовать БОС. Задача: активация ДУС, вовлечение бульбокавернозной и пуборектальной мышц. Избегать чрезмерного сокращения мышц живота. Избегать сокращения наружного анального сфинктера.
Достижение автоматизации контроля мышц тазового дна.	Обучение сокращению МТД перед повышением внутрибрюшного давления. Увеличивать продолжительность сокращения при низкой их интенсивности. Поощрять совершенствование координации сокращения МТД, но не концентрироваться на укреплении мышц.
Тренировка мочевого пузыря	Поддерживать нормальное функционирование мочевого пузыря/снижать гиперактивность детрузора.
Низкоинтенсивная тренировка тонического сокращения с целью длительного удержания мочи.	Как только будет достигнута оптимальная координация сокращений МТД, обучать длительному поддержанию тонуса ДУС. Требуется контролируемая программа домашних упражнений с прогрессирующей нагрузкой. Начинать с низкого уровня интенсивности тренировок и постепенно повышать. Внедрение концепции ЗОЖ, с целью включить тренировку, как важный компонент образа жизни.
Тренировка силы и выносливости для высокоинтенсивных тренировок.	Начинать, как только будет достигнуто оптимальное мышечное сокращение с поддержанием тонуса в течении 30 секунд. Используйте трансперинеальное УЗИ для контроля. Добавляйте домашние тренировки.
Тренировка для адаптации к непредвиденным ситуациям	Задача – добиться контроля при высоком внутрибрюшном давлении. Тренировки с использованием весов, пилатеса и др.

выписки из стационара. При отсутствии эффективности проводимых мероприятий через 2-3 месяца послеоперационного периода выполнялось комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) позволяющее оценить функциональное состояние мочевого пузыря и сфинктера уретры, как возможных причин недержания. После выполнения КУДИ пациенту назначалась вторая линия терапии. При сохранении НМ к 9 месяцу послеоперационного периода пациенту назначается третья линия. Помимо вышеперечисленного перечисленного, в исследовании пациенте ежедневно выполняли специальные гимнастические упражнения по укреплению мышц тазового дна. Была рекомендована поведенческая терапия с целью нормализации массы тела, ограничение потребления кофеин-содержащих напитков, алкоголя, жидкости, острой, солёной пищи. При неэффективности проводимых мер в сроки 12-18 месяцев после повторного выполнения КУДИ авторы рукописи считали целесообразным прибегнуть к хирургическому лечению, такому как, имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря, слинговая уретропексия, парауретральные инъекции объёмобразующих материалов, ВОТОХ-инъекции.

В системном обзоре и метаанализе (Kai Yu et al., 2024) (табл. 2) были проанализированы более 65 обзоров и исследований. Комплексы реабилитационных мероприятий были разделены на 17 категорий, начиная от рутинного ухода за пациентом (категория 1) до рутинного ухода + медикаментозной терапии (дулоксетин) + тренировки мышц тазового дна + биологически обратная связь + лечение под руководством врача (категория 17). Были включены исследования, в которых наблюдения проводились до 12 месяцев. Отмечено, что для раннего восстановления функции удержания мочи в срок от 1 до 6 месяцев наиболее эффективны БОС-терапия и профессиональная терапия под контролем врача. Электростимуляция нервов демонстрировала высокую эффективность через 3 месяца после операции. Через 12 месяцев после простатэктомии из 17 групп пациентов статистически значимые различия в способности удерживать мочу отмечалась лишь в группе в которой применялась комбинация методов электротерапии, ТМТД с БОС и консультации со специалистом во время реабилитационного периода. Авторами работы был сделан вывод: с точки зрения экономической эффективности проводимого лечения лечения, тренировка мышц тазового дна + рутинный уход + биологически обратная связь + консультации со специалистом во время реабилитационного периода + электростимуляция нервов в течении 3 месяцев способствуют скорейшему восстановлению контроля над удержанием мочи, улучшение качества жизни и снижения затрат на последующий ежедневных уход.

В работе (Bernardes M. F. Et.al 2022 г.) (табл. 1) исследовали эффективность акупунктуры в качестве метода восстановления функции удержания мочи в раннем послеоперационном периоде. Пациенты по-

сле РПЭ были разделены на 2 группы. Контрольная группа выполняла ТМТД (8 сеансов под контролем врача + ежедневные домашние тренировки), в исследуемой группе помимо комплекса ТМТД, выполнялось 8 сеансов акупунктуры. В результате и на 5, и на 9 неделе после РП тест с прокладками демонстрировал лучшее удержание мочи в исследуемой группе ($p < 0.001$).

В исследовании (Tilki D. Et al. 2018 г.) (табл. 1) отмечено, что продолжительная катетеризация мочевого пузыря сопряжена с худшим прогнозом удержания мочи. Ретроспективно было проанализировано 6918 пациентов после радикальной простатэктомии. Группы пациентов были разделены согласно продолжительности катетеризации мочевого пузыря на 3 группы. В первой группе катетер был установлен менее 7 суток; во второй группе – 8-14 суток; в третьей группе – более 15 суток. Изучались эпизоды недержания мочи через 1 неделю, 3 месяца и 1 год после простатэктомии. В ходе исследования доказано, что кратковременная катетеризация мочевого пузыря после простатэктомии способна снижать частоту возникновения недержания мочи в короткий (1 неделя) и средний период (3 месяца) $p \leq 0,001$ и $p = 0,04$, соответственно. Однако разница между группами пациентов исчезает через 1 год после оперативного лечения ($p > 0,05$).

ICIQ – SF – International Conférence on Incontinence Questionnaire Short Form (опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни); БОС – биологически обратная связь; ЭЭМТД – экстракорпоральная электростимуляция мышц тазового дна; ЭМИМТД – экстракорпоральная магнитная иннервация мышц тазового дна; МИЛ – терапия – магнитно-инфракрасная лазерная терапия; НМ – недержание мочи; РПЭ – радикальная простатэктомия; ИГ – исследуемая группа; КГ – контрольная группа; ICIQ-MLUTS – International Conférence on Incontinence Questionnaire male lower urinary tract symptoms (опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни мужчин полная форма); BDI-II – шкала депрессии Бека; EPIC-26 – The Expanded Prostate Cancer Index Composite Short Form (оценка качества жизни пациентов с раком предстательной железы); ВТВТ – вибрационная терапия всего тела; Hz – герц; I-QoL – качество жизни пациента с недержанием мочи; mA – миллиампер.

ICIQ – SF – International Conférence on Incontinence Questionnaire Short Form (опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни); БОС – биологически обратная связь; ТМТД – тренировка мышц тазового дна; ЭС – электрическая стимуляция.

МТД – мышцы тазового дна; ТМТД – тренировка мышц тазового дна; УЗИ – ультразвуковое исследование; БОС – биологически обратная связь; ДУС – дистальный уретральный сфинктер; ЗОЖ – здоровый образ жизни.

Обсуждение

Недержание мочи после радикальной простатэктомии возникает, в первую очередь, из-за структурных или функциональных нарушений сфинктера

уретры. Эти нарушения включают как повреждение дистального сфинктера уретры и иннервирующих его нервов, так и недостаточную длину функционирующей уретры. Эти нарушения впоследствии приводят к морфологическим и функциональным изменениям мочевого пузыря и его выходного отверстия. В результате у некоторых пациентов возникает недержание мочи [30, 31].

Неиспользование прокладок после радикальной простатэктомии считается лучшим методом оценки факторов влияющих на удержание мочи [32]. Методика простатэктомии влияет на уровень удержания мочи после простатэктомии. Пациенты после робот-ассистированной простатэктомии восстанавливали функцию удержания мочи быстрее пациентов, которым выполнялись другие оперативные вмешательства [33]. Индивидуальные факторы играют значительную роль в восстановлении функции удержания мочи. У более молодых пациентов [34], без лишнего веса (индекс массы тела <30) и регулярно занимающихся физкультурой (1 или > часов в неделю) [35] с анатомически более длинной мембранозной частью уретры [36] отмечается более быстрое восстановление функции удержания мочи в послеоперационном периоде.

Наиболее частыми физиотерапевтическими методами, используемыми для реабилитации пациентов являются: 1. Пред- и послеоперационная ТМТД в т.ч. с БОС [10, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28]; 2. Электрическая стимуляция (электрическая стимуляция нервов – промежность, электротерапия – анальная электростимуляция) [10, 20, 21, 29]; 3. Модификация образа жизни [10, 25]. В литературе встречаются и другие методы физиотерапии пациентов после РП, которые демонстрируют эффективность, но еще не нашли широкого применения в лечении недержания мочи. К этим методам относится вибрационная терапия всего тела [21, 28], экстракорпоральная магнитная стимуляция [10, 37, 38], акупунктура [24].

Заключение

Увеличение удельного веса рака предстательной железы и, как следствие, увеличение количества выполняемых простатэктомий, быстрорастущее количество научных публикаций на эту тему свидетельствуют об актуальности и недостаточной изученности проблемы. В данной работе были представлены основные методы физиотерапии, используемые для лечения недержания мочи. Наиболее эффективным доказанным методом восстановления функции удержания мочи является тренировка мышц тазового дна, при этом отмечено повышение эффективности методики при использовании биологически обратной связи и начале тренировок со специалистом в дооперационном периоде. Имеется значительное количество высококачественных исследований, свидетельствующих в пользу эффективности электрической стимуляции мышц тазового дна и анальной электростимуляции. Некоторые

из методов консервативного лечения послеоперационного недержания мочи у мужчин, такие как вибрационная терапия, экстракорпоральная магнитная стимуляция, акупунктура исследованы недостаточно, однако, проведены исследования, указывающие на эффективность этих методик. Актуальным остается разработка и обоснование комплекса реабилитационных мероприятий с целью восстановления функции удержания мочи в ранний и поздний послеоперационные периоды. С этой целью необходимо дальнейшее изучение комбинированного использования различных методов реабилитации для достижения наилучшего результата при оптимальных экономических затратах.

Литература

1. The Global Cancer Observatory – All Rights Reserved, December, 2020.
2. Под ред. А.А. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с.
3. D'Ancona C. et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction // *Neurourology and urodynamics*. – 2019. – Т. 38. – №. 2. – С. 433-477.
4. Steiner M. S. The puboprostatic ligament and the male urethral suspensory mechanism: an anatomic study // *Urology*. – 1994. – Т. 44. – №. 4. – С. 530-534.
5. Кротова Н.О., Улитко Т.В., Кузьмин П.В., Петров С.Б. Применение метода биологической обратной связи в лечении больных с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(1):60-67; 10.29188/2222-8543-2023-16-1-60-67
6. Rabnama'i MS, Marcelissen T, Geavlete B, Tutolo M, Hüsch T. Current Management of Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence. *Front Surg*. 2021 Apr 9;8:647656. doi: 10.3389/fsurg.2021.647656.
7. Nabon I. Physiotherapy management of incontinence in men. *J Physiother*. 2021 Apr;67(2):87-94. doi: 10.1016/j.jphys.2021.02.010. Epub 2021 Mar 19.
8. Steiner MS. The puboprostatic ligament and the male urethral suspensory mechanism: an anatomic study. *Urology*. 1994 Oct;44(4):530-4. doi: 10.1016/s0090-4295(94)80052-9. PMID: 7941191.
9. Zhang C, Ding ZH, Li GX, Yu J, Wang YN, Hu YF. Perirectal fascia and spaces: annular distribution pattern around the mesorectum. *Dis Colon Rectum*. 2010 Sep;53(9):1315-22. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181e74525. PMID: 20706076.
10. Richardson AC. The rectovaginal septum revisited: its relationship to rectocele and its importance in rectocele repair. *Clin Obstet Gynecol*. 1993 Dec;36(4):976-83. doi: 10.1097/00003081-199312000-00022. PMID: 8293598.
11. Демидко Ю.А., Винаров А.З., Рапопорт А.М., Григорян В.А., Безруков Е.А., Мянник С.А., & Байдувалев А.М. (2015). Восстановление удержания мочи после радикальной простатэктомии с применением тренировки мышц таза. *Медицинский вестник Башкортостана*, 10 (3 (57)), 114-117.
12. Винаров А.З., Рапопорт А.М., Крупинов Г.Е., Демидко Ю.А., Цариченко Д.Г., Безруков Е.А., Еникеев М.Э., & Терещенко В.А. (2018). Результаты тренировки мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи пациентов с недержанием мочи после лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии. *Онкоурология*, (2), 102-108.
13. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol*. 2018 Apr;36(4):609-621. doi: 10.1007/s00345-018-2174-1. Epub 2018 Jan 23.
14. Centemero A. et al. Preoperative pelvic floor muscle exercise for early continence after radical prostatectomy: a randomised controlled study // *European urology*. – 2010. – Т. 57. – №. 6. – С. 1039-1044.
15. Абоян П.А., Орлов Ю.Н., Пакус С.М., Пакус А.П., & Абоян В.Э. (2018). Оптимизация функциональных результатов радикальной простатэктомии. Программы реабилитации пациентов. *Экспериментальная и клиническая урология*, (3), 20-27.
16. Carvalho M. R., Silva F., Silveira I. A. Alternative therapies for early recovery of post-prostatectomy urinary continence: systematic review // *Enferm Glob*. – 2018. – Т. 17. – №. 50. – С. 542-84.

17. Kannan P. et al. Effectiveness of pelvic floor muscle training alone and in combination with biofeedback, electrical stimulation, or both compared to control for urinary incontinence in men following prostatectomy: systematic review and meta-analysis // *Physical therapy*. – 2018. – Т. 98. – №. 11. – С. 932-945.
18. Yu K. et al. Urinary incontinence rehabilitation of after radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis // *Frontiers in Oncology*. – 2024. – Т. 13. – С. 1307434.
19. Straczyńska A. et al. The impact of pelvic floor muscle training on urinary incontinence in men after radical prostatectomy (RP)—a systematic review // *Clinical interventions in aging*. – 2019. – С. 1997-2005.
20. Övergård M. et al. Does physiotherapist-guided pelvic floor muscle training reduce urinary incontinence after radical prostatectomy?: a randomised controlled trial // *European urology*. – 2008. – Т. 54. – №. 2. – С. 438-448.
21. Tilki D. et al. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy // *World journal of urology*. – 2018. – Т. 36. – №. 8. – С. 1247-1253.
22. Soto Gonzalez M. et al. Early 3-month treatment with comprehensive physical therapy program restores continence in urinary incontinence patients after radical prostatectomy: A randomized controlled trial // *Neurourology and Urodynamics*. – 2020. – Т. 39. – №. 5. – С. 1529-1537.
23. Mazur-Bialy A. et al. Physiotherapy as an effective method to support the treatment of male urinary incontinence: a systematic review // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Т. 12. – №. 7. – С. 2536.
24. Aydın Saylan A., Özbaş A. The effect of pelvic floor muscle training on incontinence problems after radical prostatectomy // *American journal of men's health*. – 2018. – Т. 12. – №. 4. – С. 1007-1015.
25. Bernardes M. F. V. G. et al. Effectiveness of systemic acupuncture in the control of urinary incontinence following radical prostatectomy: a randomized clinical trial // *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. – 2022. – Т. 56. – С. e20220135.
26. Geçginç E., Goktas S., Ata A. Effect of perioperative pelvic floor muscle training program on incontinence and quality of life after radical prostatectomy: A randomized controlled trial // *Clinical rehabilitation*. – 2023. – Т. 37. – №. 4. – С. 534-544.
27. Milios J. E., Ackland T. R., Green D. J. Pelvic floor muscle training in radical prostatectomy: a randomized controlled trial of the impacts on pelvic floor muscle function and urinary incontinence // *BMC urology*. – 2019. – Т. 19. – С. 1-10.
28. Strojek K. et al. Randomized-controlled trial examining the effect of pelvic floor muscle training in the treatment of stress urinary incontinence in men after a laparoscopic radical prostatectomy pilot study // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Т. 10. – №. 13. – С. 2946.
29. Tantany S. A. et al. Effect of 4 weeks of whole-body vibration training in treating stress urinary incontinence after prostate cancer surgery: a randomized controlled trial // *Physiotherapy*. – 2019. – Т. 105. – №. 3. – С. 338-345.
30. Pané Alemany R. et al. Efficacy of transcutaneous perineal electrostimulation versus intracavitary anal electrostimulation in the treatment of urinary incontinence after a radical prostatectomy: Randomized controlled trial // *Neurourology and Urodynamics*. – 2021. – Т. 40. – №. 7. – С. 1761-1769.
31. Chung D. E. et al. Detrusor underactivity is prevalent after radical prostatectomy: a urodynamic study including risk factors // *Canadian Urological Association Journal*. – 2013. – Т. 7. – №. 1-2. – С. E33.
32. Jeong I. G. et al. Impact of tamsulosin on urinary retention following early catheter removal after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A prospective randomized controlled trial // *International Journal of Urology*. – 2014. – Т. 21. – №. 2. – С. 164-168.
33. Moretti T. B. C., Magna L. A., Reis L. O. Continence criteria of 193 618 patients after open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy // *BJU international*. – 2023.
34. Haney C. M. et al. Robot-assisted versus conventional laparoscopic radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *European Urology Focus*. – 2023.
35. Mendiola F. P. et al. Urinary and sexual function outcomes among different age groups after robot-assisted laparoscopic prostatectomy // *Journal of endourology*. – 2008. – Т. 22. – №. 3. – С. 519-524.
36. Wolin K. Y. et al. Risk of urinary incontinence following prostatectomy: the role of physical activity and obesity // *The Journal of urology*. – 2010. – Т. 183. – №. 2. – С. 629-633.
37. Mac Curtain B. M. et al. Membranous urethral length and urinary incontinence following robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis // *BJU International*. – 2023.
38. Yokoyama T. et al. Comparative study of effects of extracorporeal magnetic innervation versus electrical stimulation for urinary incontinence after radical prostatectomy // *Urology*. – 2004. – Т. 63. – №. 2. – С. 264-267.
39. Chang P. C. et al. Extracorporeal magnetic innervation increases functional bladder capacity and quality of life in patients with urinary incontinence after robotic-assisted radical prostatectomy // *Urological Science*. – 2015. – Т. 26. – №. 4. – С. 250-253.

Применение нейромодуляторов при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта (часть 2)

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

The use of neuromodulators for gastrointestinal disorders (part 2)

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

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 расстройств 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. Так же рекомендуется использование комбинированной терапии с добавлением кветиапина, арипипразола, препаратов- $\alpha 2$ δ лиганд бупирона 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 паци-

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. klr3@yandex.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-krivoy@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. Irinasimf@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

ентом, а также для оптимизации отношений между пациентом и лечащим врачом.

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 2)

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 (FDG), 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, gut-brain interaction disorders, chronic abdominal pain

Выбор вариантов терапии ФЗ ЖКТ с учетом клинических проявлений

Хроническая абдоминальная боль

Абдоминальная боль является ведущим симптомом многих ФЗ ЖКТ. Оценка ее локализации, интенсивности и продолжительности, является главной составляющей диагностических критериев функциональных заболеваний (функциональной изжоги, синдрома эпигастральной боли (ЭБС) при ФД, центрально-опосредованного абдоминального болевого синдрома при СРК, билиарной и аноректальной боли или синдрома мышцы поднимающей задний проход), а доминирующий характер в структуре жалоб таких пациентов становится обоснованием включения нейромодуляторов центрального действия в терапию [1, 2].

Трициклические антидепрессанты

Использование минимальных – среднетерапевтических (25-75 мг/день) доз трициклических антидепрессантов (ТЦА) имеет наибольшую доказательную базу эффективности лечения хронической боли у пациентов гастроэнтерологического профиля. Эффективность дезипрамина в дозе до 150 мг/день оценивалась только в одном исследовании, а анальгетический эффект при назначении менее 25 мг препаратов не описан. Лишь в публикации Vahedi et al., при приме 10 мг ТЦА больными СРК, авторы отметили значительное улучшение оцениваемых показателей, которые, однако, не отличаясь от

группы плацебо. И хотя этих данных недостаточно для обоснования применения дозировок, ниже рекомендованных инструкцией к препарату, назначение их в начале терапии может помочь преодолеть ранние побочные реакции, позволяя в дальнейшем повысить дозу до терапевтической и купировать симптомы, присутствовавшие до начала лечения, связанные с тревожными расстройствами.

Дозу ТЦА можно корректировать в течение первых 4-6 недель начала терапии в пределах 25-75 мг, повышая в дальнейшем, при отсутствии побочных реакций, до 100-150 мг. Предельную дозу препарата, как правило, обуславливает развитие антихолинергических и антигистаминных побочных эффектов, хотя необходимо отметить, что третичные амины (например, amitriptilin и imipramin) вызывают их с большей вероятностью, чем вторичные (desipramin, nortriptilin). При этом антигистаминные и антихолинергические эффекты третичных аминов, в виде сонливости, сухости во рту, сердцебиения или запоров, могут улучшать состояние пациента, если абдоминальная боль обусловлена нарушениями сна или диареей [5].

Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина

Учитывая результаты клинических исследований при фибромиалгии, мигрени, периферической нейропатии, от назначения селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина (СИОЗН) в терапии хронической абдоминальной боли можно

ожидать эффективность сопоставимую с ТЦА [5]. Поэтому, несмотря на отсутствие для них доказательной базы при ФЗ ЖКТ, учитывая ранее обсуждавшиеся механизмы действия, эмпирическое назначение данных препаратов клинически обосновано. В отличие от ТЦА, СИОЗН не обладают антигистаминными или антихолинергическими побочными эффектами, которые обычно препятствуют подбору адекватных доз ТЦА. Пожалуй, наиболее часто встречаемой серьезной жалобой является только тошнота, хотя возможно появление и других побочных реакций, включая тахикардию, потливость, головокружение, нарушения сна и зрения. У некоторых пациентов могут возникать антихолинергические побочные реакции, опосредованные модуляцией симпатического тонуса норэпинефрином. Риск их развития можно снизить, используя низкие дозы препаратов в первые недели лечения, с последующим их повышением до стандартных терапевтических [3, 5].

Среди представителей СИОЗН, при лечении хронической боли, побочные реакции, в том числе в виде требующего мониторинга повышения диастолического артериального давления, наиболее вероятны при приеме венлафаксина, особенно в высоких дозах. При этом нужно учитывать, что в нижнем диапазоне доз препарата преобладают серотонинергические эффекты, для достижения же норадреналинергического действия, позволяющего модулировать боль, необходимо повышение суточной дозы до 225 мг. В связи с этим, при ФЗ ЖКТ, предпочтение отдается дулоксетину, обладающему клинически значимым норадренергическим действием даже при приеме минимальных доз в начале терапии. Возможно применение и милнаципрана, особенно при развитии побочных реакций на фоне приема других СИОЗН, хотя исследований, подтверждающих его эффективность при ФЗ ЖКТ, не проводилось, а показаниями для назначения препарата являются исключительно депрессивные расстройства.

Дельта-лиганды опиоидных рецепторов (противосудорожные средства с анальгезирующим и анксиолитическим действием)

Препараты дельта-лиганд опиоидных рецепторов эффективны при нейропатической боли или боли, обусловленной фибромиалгией, состояниями, часто ассоциирующимися с ФЗ ЖКТ, особенно с СРК, и хронической абдоминальной болью. Хотя в ранее проведенных исследованиях не продемонстрированы достоверные данные преимуществ такой терапии при ФЗ ЖКТ, прегабалин или габапентин могут снижать висцеральную гиперчувствительность [18]. Теоретически в клинической практике эти препараты также могут быть эффективны при болях в области брюшной стенки, однако в данном состоянии они не оценивались, несмотря на поло-

жительный эффект приема габапентина в послеоперационный период [19]. У пациентов с хронической фибромиалгией анальгетическое действие прегабалина обуславливалось, помимо периферических эффектов, центральными механизмами действия за счет улучшения нейронных путей в головном мозге в следствие снижения уровня глутамата его островковой части. Это говорит о возможности применения препаратов данной группы в дозе 150-600 мг/день в определенных клинических ситуациях, например, при сочетании тревожных расстройств или фибромиалгии/болей в области брюшной стенки с ФЗ ЖКТ.

Препараты других групп потенциально эффективные при ФЗ ЖКТ

Аминокетоны

Официальные данные об использовании бупропиона (селективного ингибитора обратного захвата катехоламинов (норадреналина и допамина)) в терапии абдоминальных болей нет, но, экстраполируя влияние СИОЗН на нисходящие тормозные нервные пути, обуславливающее антигипералгезический эффект, его назначение в дозировке 150-300 мг/сут рассматривается как возможный вариант терапии ФЗ ЖКТ. К тому же на фоне приема бупропиона, по сравнению с другими антидепрессантами, реже развивается сексуальная дисфункция. Теоретическим его назначение предпочтительнее при дополнительных жалобах на выраженную усталость и сонливость, вследствие более выраженного клинического эффекта бупропиона в их отношении по сравнению с СИОЗС и в качестве потенцирующего препарата в терапии депрессии, при неэффективности других антидепрессантов [20].

Неконкурентные антагонисты глутаматных NMDA-рецепторов

Мемантин, кетамин и декстрометорфан являются антагонистами рецепторов N-метил-D-аспартата, эффективно купирующих боль нейропатического происхождения.

В частности, у мемантина описан анальгетический эффект при фибромиалгии, мигрени, часто ассоциирующихся с ФЗ ЖКТ и периферической нейропатической боли. Препарат показал хорошую переносимость при фибромиалгии в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании при титровании суточной дозы до 20 мг в течение первого месяца лечения. Однако, учитывая ограниченность имеющихся данных, его следует рассматривать как терапию третьей линии у больных ФЗ ЖКТ с жалобами на абдоминальные боли, когда другие варианты терапии не дали результата [21].

Синдром раздраженного кишечника

Болевой синдром при СРК формируется как за счет периферического (висцеральной гиперчувствительности), так и центрального компонента. Обычно, при невыраженной, интермиттирующей боли достаточно назначения препаратов периферического действия, однако более интенсивные, персистирующие жалобы, требуют усиления терапии или переход на препараты центрального действия. В клинических рекомендациях для СРК кратко упоминаются как вариант терапии первой линии, использование нейромодуляторов периферического действия, назначаемые пациентам без сопутствующих психиатрических заболеваний с умеренно выраженными или интенсивными жалобами. Отмечается, что при преобладании диареи (СРК-Д), алосетрон, высокоселективный антагонист 5-HT₃ рецепторов, повышает порог висцеральной чувствительности и замедляет скорость транзита по кишечнику, ингибируя внешние пути висцеральной боли. Однако препараты данного класса отпускаются в США строго по рецепту и недоступны в Российской Федерации. А одобренный FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам как новый класс лекарственных препаратов элуксадолин, взаимодействующий с периферическими опиоидными рецепторами, у данных пациентов в большей степени влияет на позыв к дефекации, чем на выраженность абдоминальных болей.

У больных СРК с преобладанием запоров (СРК-З) отмечено эффективное снижение интенсивности абдоминальных болей, уменьшение выраженности запоров с хорошим профилем безопасности на фоне приема линаклоида. Это обусловлено просекреторным эффектом связывания с рецептором гуанилатциклазы С на эпителиальных клетках кишечника, активирующим внутриклеточное образование циклического гуанозинмонофосфата, одновременно стимулирующего секрецию хлоридов и повышающего порог чувствительности толстой кишки при воздействии на первичные афферентные нейроны кишечника.

В терапии СРК-З возможно назначение еще одного стимулятора секреции – любипростона, влияющего на клиническую картину через активацию хлоридных каналов 2-го типа [16, 22].

ТЦА являются нейромодуляторами центрального действия первой линии в терапии СРК, особенно СРК-Д. В частности, третичные амины (амитриптилин и имипрамин) могут уменьшать выраженность диареи, нормализовать сон. У части больных СРК-Д комбинированное центральное и периферическое действие ТЦА может быть достаточно эффективным в качестве монотерапии. Назначение вторичных аминов (дезипрамина и нортриптилина) предпочтительнее в клинических ситуациях, требующих минимизации антихолинергического или антигистаминного эффекта ТЦА (например, для лечения абдоминальной боли при смешанной форме СРК (с диареей и запором) или при СРК-З).

СИОЗН (дулоксетин, венлафаксин или милнаципран), с учетом их эффективности в терапии других функциональных заболеваний, сопровождающихся хронической болью, потенциально могут уменьшать выраженность болей при СРК, с меньшим, по сравнению с ТЦА, числом побочных эффектов, однако не имеют достаточной доказательной базы при данной нозологии. В этом случае нормализация функции кишечника достигается как через серотонинергические эффекты, так и посредством изменения норадренергического тонуса, что может обуславливать не прямой антихолинергический эффект, позволяя использовать СИОЗН при лечении СРК-З. Несмотря на то, что в целом эти эффекты, менее выражены чем у ТЦА, СИОЗН особенно эффективны, когда абдоминальная боль является основной жалобой или ключевой проблемой для пациента.

СИОЗС так же показаны при сочетании СРК с тревожными состояниями, включая соматические расстройства, висцеральную тревогу и дезадаптацию когнитивных способностей, когда абдоминальная боль и диарея не являются доминирующими клиническими проявлениями. Положительный эффект от их назначения возможен и при наличии запора, поскольку циталопрам в целом увеличивает сократимость толстой кишки, снижает её тонус в межпрандиальные периоды и повышает после приема пищи [13]. При этом у больных СРК препарат уменьшает выраженность абдоминальной боли и вздутия живота независимо от наличия тревожных расстройств, депрессии и сенсомоторной функции толстой кишки [13]. Кроме того, при терапии пароксетином, независимо от наличия депрессии, улучшение общего самочувствия, у пациентов с СРК и уменьшение дискомфорта в животе у пациентов с СРК-З, получавших флуоксетин, подтверждают вовлечение отличные от антидепрессивных и анксиолитических фармакологических механизмов при данной патологии.

Функциональная изжога и функциональная боль в груди

У пациентов с жалобами на изжогу или боль в груди, после исключения органической патологии, можно рассмотреть возможность назначения нейромодуляторов центрального действия. Несмотря на низкий уровень доказательной базы для рекомендации препаратов определенного класса, при функциональной боли в груди отмечается эффективность ТЦА, СИОЗСН и СИОЗС. В этой клинической ситуации ответ, превосходящий по эффективности прием ингибиторов протонной помпы дважды в день, наблюдался при приеме минимальных доз ТЦА (имипрамина или амитриптилина). Также у части пациентов с функциональной болью в груди или в ситуациях, когда ведущим патофизиологическим механизмом является гиперчувствительность пищевода, отмечена эффективность СИОЗС [10]. Как и при другой функциональной патологии, их

назначение становится приоритетным при наличии сопутствующей тревоги, депрессии и фобий. Эффективность и хорошая переносимость СИОЗН отмечена на примере приема на ночь низких доз (75 мг) венлафаксина медленного высвобождения пациентами молодого возраста (20-29 лет) с функциональной болью в груди [5].

Функциональная диспепсия

Назначение нейромодуляторов при лечении больных ФД рекомендуется проводить с учетом её основных клинических вариантов: синдрома болей в эпигастрии — СБЭ, постпрандиального дистресс-синдрома — ППДС с преобладанием в клинической картине тех или иных симптомов при недостаточной эффективности в их купировании стандартной терапии.

Постпрандиальный дистресс-синдром

При ППДС, с преобладанием чувства раннего насыщения, полноты и тошноты допускается назначение производного азапилона, буспилона, имеющего относительно мало побочных эффектов, не вызывающего физической зависимости, с агонизмом к 5-HT_{1A} рецепторам, обуславливающим нормализацию рецептивного расслабления дна желудка. В клиническом исследовании его прием в течение 4 недель у пациентов с ФД значительно уменьшал выраженность диспептических симптомов (чувства раннего насыщения, полноты, вздутия живота и тошноты), тесно ассоциировался с увеличением постпрандиального объема желудка, указывая на ведущую роль нормализации его аккомодации в достижении положительного клинического эффекта [14]. Аналогичная динамика симптомов наблюдалась и после тестов с пробным завтраком [12]. Для достижения клинического эффекта при ФД точная доза буспилона должна быть такой же, как и при лечении тревожных расстройств – 30 мг, разделенных на 2-3 приема, с возможностью повышения её до 60 мг/сут.

Ещё одним эффективным вариантом терапии ППДС в сочетании с хронической тошнотой, рвотой или потерей веса, сопутствующей абдоминальной болью является миртазапин. У больных ФД с потерей веса, без сопутствующих тревожных расстройств или депрессии, его прием в течение 8 недель в дозе 15 мг вечером превосходил плацебо в купировании жалоб в целом и чувства раннего насыщения в частности, приводя к повышению переносимого объема стандартизированного пробного завтрака и восстановлению веса. Антигистаминное действие препарата, в дозе 15-45 мг в сутки, с приемом вечером для снижения выраженности седативного эффекта в течение дня, уменьшая латентный период сна, оказывает положительный эффект при лечении депрессии. При сильно выраженном седативном эффекте

миртазапина или неполном купировании жалоб, экстраполируя клинический опыт анестезиологов и онкологов, в качестве альтернативного варианта лечения можно рассмотреть назначение 2,5-10 мг в сутки оланзапина, в дозе имеющей минимальный риск возникновения неврологических (акатизии и дистонических реакций) побочных реакций [5, 23].

Эпигастральный болевой синдром

При диспепсических симптомах характеризующих СБЭ, большинство клинических рекомендаций рассматривают ТЦА как терапию первой линии либо терапию, используемую при отсутствии ответа на ингибитор протонной помпы (амитриптилин в рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии). Amitriptilin у данных пациентов эффективно уменьшает общую выраженность жалоб, тошноту и интенсивность болей в верхних отделах живота, в том числе в эпигастрии [24, 25].

При его назначении у пациентов с СБЭ (по критериям Римского консенсуса II) в более чем 3 раза вероятен положительный ответ на терапию по сравнению с плацебо или эсциталопрамом, которые не показали значимого влияния на выраженность боли ни в одной из подгрупп ФД. В тоже время необходимо учитывать отсутствие эффекта азатиоприна при преобладании диспепсических жалоб при ППДС.

Как и в случае с другими ФЗ ЖКТ, СИОЗН также можно использовать у пациентов с СБЭ при непереносимости ТЦА, хотя доказательная база для такого подхода отсутствует, а тошнота, в виде побочного эффекта, при жалобах характерных для ППДС, может ограничить эффективность терапии у таких пациентов [5].

Синдром циклической рвоты

Синдром циклической рвоты (СЦР) характеризуется внезапными стереотипными эпизодами сильной тошноты и рвоты, продолжающимися до нескольких дней. Тяжесть заболевания варьируется от нескольких самопроизвольных эпизодов в год до изнурительных, частых обострений, требующих частых госпитализаций.

Существует 2 компонента терапии СЦР. Первый, направленный на купирование острых эпизодов, уменьшения тяжести симптомов и продолжительности приступов с назначением противорвотных средств (ондансетрон или прометазин), внутривенной гидратации, в крайних случаях, для купирования абдоминальной боли, использования опиоидов. Бензодиазепины применяются для лечения острых тревожных расстройств и дистрессовых реакций, а также, за счет их независимого действия, для уменьшения выраженности тошноты. На втором этапе, для профилактики последующих эпизодов СЦР, исключается прием каннабиноидов и каждые 4 месяца или реже назначаются курсы нейромодуляторов.

дуляторы центрального действия (ТЦА, СИОЗСН, тетрациклические антидепрессанты, атипичные нейрорептики и противосудорожные средства). ТЦА являются препаратами первой линии. Несмотря на минимальную доказательную базу, amitриптилин рекомендуется в дозах, аналогичных при терапии абдоминальной боли. СИОЗСН допускают использовать в качестве терапии второй линии, но без какой-либо официальной доказательной базы.

Другие препараты, используемые для профилактики СЦР, включают миртазапин, тетрациклические антидепрессанты из-за их потенциального комплексного воздействия на тошноту и боль, а также дополнительные средства, одновременно уменьшающие тревожность, включая атипичные антипсихотики, в частности оланзапин из-за его противорвотного действия, и СИОЗС в дополнение к ТЦА или СИОЗН. Кроме того, отмечен эффект противосудорожных препаратов (зонисамид и леветирацетам), назначавшихся в качестве монотерапии, с достижением в течение 1 года у 75% пациентов частичного клинического ответа, а у 20% ремиссии. Острые эпизоды СЦР часто провоцируются физиологическим или эмоциональным стрессом, поэтому необходимо установить сопутствующие психические проблемы для их последующей коррекции [26, 27].

Использование аугментационной терапии

Если монотерапия неэффективна и/или вызывает побочные реакции, либо плохо переносится, можно рассмотреть возможность использования дополнительных препаратов. Эта концепция была продемонстрирована в психиатрии, когда второй антидепрессант улучшил депрессию после того, как монотерапия оказалась безуспешной, также сообщалось о медицинских расстройствах, таких как хроническая головная боль и предменструальное дисфорическое расстройство, и был рекомендован эмпирически при функциональной абдоминальной боли [4, 28, 29].

Усиления можно добиться, добавив к антидепрессанту, используемому при боли, второй агент центрального действия или тот, который действует периферически, или поведенческую терапию. Считается, что польза связана с привлечением дополнительных нервных рецепторов или путей (например, дофаминергических рецепторов с атипичным антипсихотиком, добавленным к СИОЗН или ТЦА), а дозировки могут быть ниже, что сводит к минимуму побочные реакции.

Комбинированная терапия препаратами центрального или периферического действия

При неэффективности монотерапии возможно использование аугментационной терапии, харак-

теризующейся назначением комбинации препаратов центрального и периферического действия или двух препаратов центрального действия (например, атипичного антипсихотика и антидепрессанта). Несмотря на то, что такой подход, часто применяемый при лечении психических расстройств, не имеет доказательной базы в терапии хронической боли и ФЗ ЖКТ [16], среди экспертов все чаще допускается возможность его внедрения в клинические рекомендации по ФЗ ЖКТ [2, 4, 6], поскольку при достижении частичного эффекта на фоне приема одного препарата (ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН), добавление лекарственного средства другой группы может вести к суммированию их эффектов, сохранению эффективности терапии на более низких дозах, позволяя минимизировать риск развития побочных реакций. Такие синергические эффекты лучше всего достигаются комбинированием препаратов, имеющих дополняющие механизмы действия. Например, назначение СИОЗС при частичном облегчении боли на фоне приема ТЦА, но недостаточном контроле сопутствующих тревожных расстройств на среднетерапевтических дозах ТЦА или возникновения серотонин-обусловленных побочных реакций [16]. Возможно сочетание с ТЦА атипичного антипсихотика, поскольку эти препараты, в отличие от предыдущих классов антипсихотиков, имеют меньший риск развития экстрапирамидных побочных реакций. В терапии хронической боли показан клинический эффект применения кветиапина, при его сочетании с ТЦА или СИОЗСН [16], его основной метаболит также действует как ингибитор переносчика НА, что теоретически усиливает обезболивающий эффект. Хотя большинство данных в отношении боли получено при лечении фибромиалгии, однако комплексное воздействие на уровне рецепторов может проявлять дополнительные клинические эффекты, такие как снижение тревоги и нормализации режима сна [30, 31].

Опыт из психиатрической практики говорит о плохой переносимости доз более 200-400 мг/сут, вызывающих у значительной части пациентов чрезмерный седативный эффект, головокружение и метаболические нарушения (увеличение веса, гиперлипидемия и сахарный диабет), поэтому наиболее эффективный и безопасный диапазон доз при ФЗ ЖКТ находится в пределах 25-200 мг [5].

При комбинировании лекарственных препаратов важно учитывать профиль безопасности каждого из них и помнить о таких потенциальных опасных побочных эффектах, как серотониновый синдром, характеризующийся лихорадкой, гиперрефлексией, спонтанным клонусом, ригидностью мышц, с высоким риском летального исхода при отсутствии соответствующей терапии.

Эффективность нейромодуляторов в терапии хронической боли при ФЗ ЖКТ

Состояние	Рекомендация
Хроническая абдоминальная боль.	<ol style="list-style-type: none"> Использование низких – средне терапевтических доз ТЦА имеет наибольшую доказательную базу эффективности в терапии хронической абдоминальной боли. При купировании хронической абдоминальной боли, экстраполируя результаты исследований таких заболеваний, как фибромиалгия, мигрень, периферическая нейропатия, при ФЗ ЖКТ можно ожидать сопоставимую с ТЦА эффективность СИОЗН. Однако данное утверждение требует дальнейшего подтверждения. У пациентов с тревожными расстройствами или множественными выраженными, персистирующими соматическими жалобами (соматизацией), недостаточной эффективностью ТЦА или СИОЗСН, рекомендуется назначение дополнительных лекарственных средств. С учетом эффективности дельта-лиганд опиоидных рецепторов при нейропатической боли, боли, связанной с фибромиалгией, состояниях, часто ассоциированных с ФЗ ЖКТ, особенно с СРК, ожидаем аналогичный эффект от их назначения при хронической абдоминальной боли, хотя убедительных данных подтверждающих это в клинических исследованиях пока не выявлено.
СРК	<ol style="list-style-type: none"> При интермиттирующих, легких – умеренно выраженных болях, достаточно назначения препаратов периферического действия. Дополнительное назначение препаратов центрального действия или использование их в качестве монотерапии возможно при выраженной или персистирующей боли. ТЦА, являясь нейромодуляторами центрального действия, выступают в качестве терапии первой линии СРК, особенно СРК-Д. В частности, третичные амины (амитриптилин и имипрамин) способны уменьшать выраженность диареи, а также нормализовать сон. Вторичные амины (дезипрамин и нортриптилин) предпочтительнее при необходимости минимизирования антихолинергических или антигистаминных эффектов (например, при терапии СРК-Д или СРК-З). Учитывая эффективность СИОЗН в купировании болевого синдрома различной локализации, препараты данной группы (дулоксетин, венлафаксин или милнаципран) потенциально могут уменьшать выраженность болей при СРК, вызывая меньшее число побочных реакций в сравнении с ТЦА, но их применение при данной патологии пока недостаточно изучено. Применение СИОЗС можно рассматривать при СРК, если присутствуют тревожные состояния, а абдоминальная боль и диарея не являются доминирующими клиническими проявлениями.
Функциональная изжога и функциональная боль в груди	<ol style="list-style-type: none"> У пациентов с беспокоящей изжогой или болью за грудиной, при исключении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, можно рассмотреть возможность терапии препаратами центрального действия. Имеющиеся данные не позволяют пока рекомендовать определенный класс данных препаратов, хотя СИОЗС наряду с ТЦА и СИОЗСН демонстрируют некоторую эффективность при болях в пищеводе.
ФД	<ol style="list-style-type: none"> Наиболее хорошо изучена эффективность нейромодуляторов при ППДС и СБЭ (согласно Римским критериям IV). Буспирон, анксиолитик азапирон, можно использовать при ППДС с преобладанием чувства раннего насыщения, ощущения полноты и тошноты. Миртазапин является эффективным вариантом терапии ППДС при хронической тошноте, рвоте или снижении массы тела, может эффективно снижать выраженность сопутствующей абдоминальной боли. При диспепсических симптомах, характерных для СБЭ, предпочтительно назначение ТЦА либо сразу, либо после отсутствия ответа на прием ингибиторов протонной помпы. Как и в случае с другими ФЗ ЖКТ, СИОЗН можно рекомендовать пациентам с СБЭ при непереносимости ТЦА, хотя доказательная база для такой рекомендации отсутствует.
СЦР	<ol style="list-style-type: none"> При лечении острых эпизодов необходимо уменьшить выраженность симптомов и продолжительность приступов с помощью противорвотных средств, таких как ондансетрон или прометазин, свести к минимуму использование опиоидов при абдоминальной боли с внутривенной гидратацией. Бензодиазепины можно использовать для лечения острых тревожных расстройств и стресса, а также уменьшения или купирования тошноты. Для профилактики последующих обострений необходимо исключить каннабиноиды и назначить профилактическое лечение с использованием нейромодуляторов центрального действия (ТЦА, СИОЗСН, тетрациклических препаратов, атипичных нейролептиков и, возможно, противосудорожных препаратов) для снижения тяжести и частоты острых приступов.

Психологическая/поведенческая терапия

Психологическая или поведенческая терапия увеличивает эффективность воздействия фармакологических препаратов на более глубокие структуры мозга, за счет влияния на лобные «исполнительные» области головного мозга.

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) помогает корректировать упаднические мысли, переосмыслить чувство угрозы и усиливает ощущение контроля пациентом. Эти изменения в мозге связаны со снижением интенсивности болевых ощущений и улучшением психологического состояния, что подтверждается результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований демонстрирующих эффективность поведенческих вмешательств в качестве дополнительного подхода к фармакологической терапии ФЗ ЖКТ [32, 33, 34].

При использовании КПТ и гипнотерапии наиболее значительные улучшения наблюдались в отношении интенсивности абдоминальных болей, выраженности симптомов СРК, качества жизни, тревоги, депрессии и качества жизни пациентов. КПТ преимущественно сопровождается краткосрочным улучшением, в то время как гипнотерапия показала более устойчивый и продолжительный ответ, хотя и не сохранявшийся при последующем длительном амбулаторном наблюдении [35, 36].

Профилактика рецидивов

Профилактика рецидивов связана с концепцией, согласно которой продолжение терапии нейромодулятором после достижения клинического эффекта снижает вероятность рецидива, поскольку такой подход позволяет задействовать процессы нейрогенеза, что приводит к «перенастройке» нейронных связей головного мозга и со временем, нормализации функции кишечника. Так, при депрессии рекомендуется продолжать прием антидепрессантов в течение, как минимум, 4-9 месяцев после первоначального положительного ответа. С аналогичной целью при лечении ФЗ ЖКТ, после достижения ответа, рекомендуется продолжить лечение в течение 6-12 месяцев, по возможности комбинируя его с КПТ. При наличии таких отягощающих факторов, как продолжающийся психосоциальный стресс, отягощенный семейный анамнез, текущие сопутствующие психиатрические заболевания или неоднократные курсы терапии по их поводу в анамнезе, требуется длительный эмпирический курс терапии [37, 38].

Достижение частичного ответа с неполным купированием жалоб

При сохранении симптомов через 4-6 недель терапии можно увеличить дозу препарата, дополнительно назначить в минимальной дозировке второй препарат или сменить препарат. Увеличение дозы

целесообразно при отсутствии побочных реакций и не достигнутой оптимальной дозировке препарата. Например, если пациент принимал 30 мг дулоксетина или 50 мг дезипрамина, допустимо увеличение дозы в два раза. Однако, если максимальная доза достигнута или появляются легкие побочные реакции, дозу препарата можно сохранить или уменьшить и добавить второй препарат. Примером может быть комбинирование препарата периферического действия, например габапентина/прегабалина, атипичного антипсихотика, например кветиапина, перед сном, особенно если имеется сопутствующее беспокойство и нарушение сна, или назначение КПТ или гипноза.

Развитие побочных реакций

Побочные реакции обычно возникают в течение первых нескольких дней терапии, поэтому важно уточнить возникновение таких симптомов ранее, даже вне приема препаратов, их выраженность, динамику, влияние на качество жизни. Данная информация позволяет определиться, следует ли корректировать дозу препарата или заменить его на другой. Рекомендуется избегать смены лекарственных препаратов только в ответ на сообщение пациента о побочных эффектах. Его необходимо информировать о том, что побочные реакции обычно возникают до появления клинического эффекта, и обычно со временем они уменьшаются. Таким образом, необходимо немного продолжить прием препарата, чтобы увидеть, уменьшатся ли побочные реакции и сменятся ли они клиническим улучшением. Кроме того, пациент может сообщать о симптомах, даже не связанных с приемом лекарственных препаратов. В клиническом исследовании дезипрамина у пациентов оценивалась выраженность симптомов перед началом лечения и спустя 2 недели приема препарата, оценивались уровни тревожности и психологического стресса, подсчитывалось количество принятых таблеток, контролировался уровень дезипрамина в крови через 2 недели. В результате всего лишь у нескольких пациентов наблюдались легкие и ожидаемые антихолинергические побочные реакции, такие как сухость во рту. На второй неделе большинство побочных эффектов, о которых сообщали пациенты, были теми же симптомами, которые присутствовали до приема дезипрамина, однако теперь пациенты приписывали их действию лекарственного препарата. Более того, тяжесть зарегистрированных побочных реакций не коррелировала ни с количеством таблеток дезипрамина, ни с его уровнем в крови, но значительно коррелировала с показателями уровня тревоги, что позволило сделать вывод о связи таких побочных реакций с психологическим стрессом, а не действием дезипрамина. Поэтому необходимо с осторожностью принимать решение о прекращении лечения после появления побочных реакций у пациентов. Оптимальнее, после анализа жалоб, успокоить па-

циента, рекомендуя продолжить прием препарата или немного снизить его дозировку с повторной оценкой жалоб через несколько недель.

Выводы

Учитывая имеющиеся литературные данные, заключения междисциплинарных групп врачей и исследователей, требуется дальнейшая разработка рекомендаций по использованию нейромодуляторов центрального действия при ФЗ ЖКТ и нарушений взаимодействия кишечника и мозга. Клиническое применение этих препаратов в большей степени обусловлено эмпирическими данными, а не хорошо спланированными исследованиями конкретных заболеваний. Тем не менее, имеющиеся данные говорят о необходимости применения таких методов лечения либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими периферическими нейромодуляторами. Низкие и умеренные дозы ТЦА имеют наибольшую доказательную базу эффективности при терапии хронической абдоминальной боли. В этой ситуации, учитывая данные о терапии хронической боли другой локализации, ожидаема эффективность и СИОЗН. Назначение СИОЗС можно рассматривать при наличии тревоги, когда абдоминальная боль не является доминирующим клиническим признаком. Буспирон и миртазапин могут применяться при ФД/ППДС. Дельта-лиганды опиоидных рецепторов и атипичные антипсихотики эффективны при хронической абдоминальной боли, хотя в их отношении необходимы дальнейшие исследования. Аугментационная терапия (добавление центрального препарата к периферическому, комбинирование двух препаратов центрального действия или добавление КПТ) можно рекомендовать при неэффективности монотерапии, а профилактика рецидивов достигается при продолжительности терапии в течение как минимум 6-12 месяцев.

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., Sebillé 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., Papathanasopoulos A., Blondeau K. et al. *Effect of buspirone, a 5-HT_{1A} 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.
16. Nelson J.C., Papakostas G.I. *Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials*. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-991.
17. Grover M., Dorn S.D., Weinland S.R. et al. *Atypical antipsychotic Quetiapine in the management of severe, refractory functional gastrointestinal disorders*. *Dig Dis Sci* 2009;54:1284-1291.
18. Diop L., Raymond F., Fargeau H. et al. *Pregabalin (CI 1008) inhibits the trinitrobenzene sulfonic acid-induced chronic colonic allodynia in the rat*. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1013-1022.
19. Arumugam S., Lau C.S., Chamberlain R.S. *Use of preoperative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: a meta-analysis*. *J Pain Res* 2016; 9:631-640.
20. Appelberg B.G., Svalabi E.K., Koskinen T.E. et al. *Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study*. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:448-452.
21. Lembo A.J., Lacy B.E., Zuckerman M.J. et al. *Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea*. *N Engl J Med* 2016;374:242-253.
22. Johnston J.M., Kurtz C.B., MacDougall J.E. et al. *Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation*. *Gastroenterology* 2010; 139:1877-1886.
23. Winokur A., DeMartini N.A., McNally D.P. et al. *Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia*. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1224-1229.
24. Talley N.J., Locke GR., Saito Y.A. et al. *Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study*. *Gastroenterology* 2015;149:340-349.e2.
25. Moayyedi P.M., Lacy B.E., Andrews C.N. et al. *ACG and CAG Clinical Guideline: management of dyspepsia*. *Am J Gastroenterol* 2017;112:988-1013.
26. Stanghellini V., Chan FK, Hasler WL, et al. *Gastrointestinal disorders*. *Gastroenterology* 2016;150:1380-1392.
27. Lee L.Y., Abbott L., Mablang B. et al. *The management of cyclic vomiting syndrome: a systematic review*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24:1001-1006.
28. Trivedi M.H., Fava M., Wisniewski S.R. et al. *Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression*. *N Engl J Med* 2006;354:1243-1252.
29. Hunter M.S., Ussher J.M., Brawn S.J. et al. *A randomized comparison of psychological (cognitive behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder*. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2002;23:193-199.
30. Ichikawa J., Li Z., Dai J. et al. *Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT_{1A} receptor agonism*. *Brain Res* 2002;956:349-357.
31. Jensen N.H., Rodriguez R.M., Caron M.G. et al. *N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity*. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2303-2312.
32. Laird K.T., Tanner-Smith E.E., Russell A.C. et al. *Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Clin Psychol Rev* 2017;51:142-152.

33. Altayar O., Sharma V., Prokop L.J. et al. Psychological therapies in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015:549308.
34. Palsson O.S., Whitehead W.E. Psychological treatments in functional gastrointestinal disorders: a primer for the gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:208-216; quiz e22–e23.
35. Surdea-Blaga T., Baban A., Nedelcu L. et al. Psychological interventions for irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis* 2016;25:359-366.
36. Palsson O.S. Hypnosis treatment of gastrointestinal disorders: a comprehensive review of the empirical evidence. *Am J Clin Hypn* 2015;58:134-158.
37. Baldessarini R.J., Lau W.K., Sim J. et al. Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35: 75-76.
38. Li L., Xiong L., Zhang S. et al. Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *J Psychosom Res* 2014;77:1-12.

Роль дисбиоза кишечника в развитии метаболического синдрома

Н.Е. Моногарова, Г.М. Лукашевич, А.Е. Клочков, М.А. Крюк, П.Г. Фоменко

The role of intestinal dysbiosis in the development of metabolic syndrome

N.Y. Monogarova, G.M. Lukashevich, A.Y. Klochkov, M.A. Kryuk, P.G. Fomenko

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России; Городской противотуберкулезный диспансер г. Донецк

Ключевые слова: метаболический синдром, дисбиоз кишечника, синдром избыточного бактериального роста, неалкогольная жировая болезнь печени, кишечная микробиота

Резюме

Роль дисбиоза кишечника в развитии метаболического синдрома

Н.Е. Моногарова, Г.М. Лукашевич, А.Е. Клочков, М.А. Крюк, П.Г. Фоменко

Кишечный микробиом — это естественный обитатель кишечника, который недавно был признан основным фактором в поддержании здоровья человека и патофизиологии многих заболеваний. Он продуцирует метаболиты, которые оказывают различное воздействие на биологические функции организма человека.

В последние годы накапливаются фактические данные, свидетельствующие о том, что кишечный микробиом и его метаболиты также играют решающую роль в возникновении и развитии многих метаболических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольную жировую болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания и др.

В этом обзоре обсуждается современное понимание важности кишечной микробиоты, дисбиоза и его воздействия на систему кишечник-печень и слизистую оболочку кишечника, а также его роль в развитии метаболического синдрома. Распространенность метаболического синдрома достигает в развитых странах 24%, то есть практически у каждого четвертого взрослого человека выявляется данный синдром.

Частота неалкогольной жировой болезни печени в последнее время растет. Эта патология является одной из наиболее распространенных среди клинических заболеваний печени. Ось «кишечник – печень» играет важную роль в патогенезе заболеваний печени. Кишечная микробиота может выступать важным фактором, способствующим развитию неалкогольной жировой болезни печени и ускорению ее прогрессирования до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Таким образом, воздействие на кишечный микробиом и соответствующие метаболические пути стало бы эффективным терапевтическим методом лечения метаболического синдрома.

Моногарова Надежда Егоровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России. monogarova-ne@mail.ru, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Лукашевич Галина Михайловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России. lukashevich-gm@mail.ru, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Клочков Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, главный врач городского противотуберкулезного диспансера г. Донецка МЗ ДНР. fomenko_rg@mail.ru, 283087, ДНР, г. Донецк, ул. Северная, 1.

Крюк Марина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России. vesi161080@mail.ru, 283003, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Фоменко Павел Геннадиевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России. fomenko_rg@mail.ru, 283003, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Однако необходимы дополнительные клинические исследования для углубления нашего понимания роли кишечной микробиоты в профилактике и лечении метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, дисбиоз кишечника, синдром избыточного бактериального роста, неалкогольная жировая болезнь печени, кишечная микробиота.

Abstract

The role of intestinal dysbiosis in the development of metabolic syndrome

N.Y. Monogarova, G.M. Lukashevich, A.Y. Klochkov, M.A. Kryuk, P.G. Fomenko

The gut microbiome is the natural intestinal inhabitant that has been recognized recently as a major player in the maintenance of human health and the pathophysiology of many diseases. The gut microbiome produces metabolites that have various effects on host biological functions.

In recent years, accumulating evidence has demonstrated that the gut microbiome and its metabolites also play a crucial role in the onset and development of many metabolic diseases, including obesity, type 2 diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease and so on.

This review discusses the current understanding of the importance of the intestinal microbiota, dysbiosis and its effects on the intestinal-liver system and intestinal mucosa, as well as its role in the development of metabolic syndrome. The prevalence of metabolic syndrome reaches 24% in developed countries, that is, almost every fourth adult has this syndrome.

The incidence of nonalcoholic fatty liver disease is increasing recently and has become one of the most common clinical liver diseases. The gut-liver axis plays an important role in the pathogenesis of liver disease. Gut microbiota can act as an important driver to advance the occurrence and development of nonalcoholic fatty liver disease, and to accelerate its progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Therefore, targeting the gut microbiome and relevant metabolic pathways would be effective therapeutic treatments for metabolic syndrome.

However, additional clinical studies are needed to deepen our understanding of the role of the intestinal microbiota in the prevention and treatment of metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, intestinal dysbiosis, small intestinal bacterial overgrowth syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, gut microbiota.

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия. Распространенность МС достигает в развитых странах 24%, то есть практически у каждого четвертого взрослого человека выявляется данный симптомокомплекс. В последние десятилетия отмечается тенденция к неуклонному росту этой патологии, в том числе среди подростков и молодежи [1].

Выделение пациентов с МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, то есть при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой — оно является фактором риска возникновения таких патологий, как сахарный диабет (СД) 2-го типа и атеросклероз, неразрывно связанных с повышением смертности. Так, среди больных с МС смертность от ишемической болезни сердца на 40%, артериальной гипертонии в 2,5-3,0 раза, а от СД 2-го типа в 4 раза выше, чем в общей популяции [1].

Также в многочисленных исследованиях доказано, что у пациентов с МС в 2-4 раза увеличивается риск развития инсульта, в 3-4 раза — инфаркта мио-

карда, в 2 раза повышается риск смертности от этих заболеваний по сравнению с больными без МС [2].

Основу клинической классификации вариантов МС составляют ассоциированные с ним заболевания, объединенные общим этиопатогенетическим механизмом развития — ИР [3].

Анализируя параметры клинического статуса, Ивашкин В. Т. с соавт., 2011 [3], пришли к выводу, что больные с МС имеют следующие ассоциированные заболевания:

- Артериальная гипертензия (выявляется у 88,3% больных с МС).
- Ишемическая болезнь сердца в виде стабильной стенокардии (регистрируется у 35% больных с МС).
- СД 2-го типа (диагностируется у 10% больных с МС).
- Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (выявляется у 41,7% больных с МС). Стеатоз печени имеет место у 100% больных с МС, что дает основание рассматривать жировую дистрофию печени как обязательную составляющую МС.
- Желчнокаменная болезнь в виде калькулезного холецистита и холецистэктомии в анамнезе (отмечается у 20% пациентов с МС). Кроме того, у 31,7% больных имеют место признаки билиарного

сладжа, а у 10% — холестероза желчного пузыря, диагностированные при ультразвуковом исследовании брюшной полости.

- Атерогенная дислипидемия с одновременным повышением уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и снижением липопротеидов высокой плотности (выявляется у 51,7% больных с МС).

В ряде случаев МС также ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, почечной дисфункцией (микро- и макроальбуминурией), синдромом поликистозных яичников [4], воспалением (повышением С-реактивного белка, интерлейкинов (ИЛ) и других воспалительных медиаторов), гиперкоагуляцией (повышением фибриногена и ингибитора тканевого активатора плазминогена-1), атеросклерозом, приводящим к увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности.

У больных с МС чаще, чем у лиц без него, обнаруживаются изменения со стороны органов пищеварения. По результатам исследований, проведенных в ЦНИИ гастроэнтерологии г. Москвы (более 500 пациентов с МС за период 1999-2006 гг.), у больных с МС наиболее часто встречаются следующие заболевания органов пищеварения [5]:

- заболевания пищевода — 72% случаев (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, в основном эндоскопически негативная, с частыми внепищеводными проявлениями; недостаточность кардии; грыжи пищеводного отверстия диафрагмы);
- заболевания печени и билиарного тракта — 64% случаев (НАЖБП, холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь);
- заболевания толстой кишки — 68% случаев (дивертикулез толстой кишки, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки).

В патогенезе МС доминирующую роль играет высокий уровень свободных жирных кислот в крови и изменение соотношения между адипокинами, что способствует развитию ИР, которая манифестирует гипергликемией, гиперинсулинемией, экспансией жира в мышцы, печень, поджелудочную железу, воспалением сосудистой стенки и отложением липидов в ней (рис. 1).

Далее рассмотрим влияние дисбиоза кишечника на развитие МС, так как нарушение кишечной микробиоты недавно было признано одним из основных факторов в патофизиологии ряда заболеваний человека [7-10]. Кишечный микробиом формируется генетикой человека, иммунными реакциями и диетическими факторами. Метаболический и иммунный потенциал кишечного микробиома определяет его значение для здоровья и заболеваний человека [11, 12].

Дисбиоз кишечника — клиничко-лабораторный синдром, характеризующийся качественным и/или количественным изменением нормальной его флоры, появлением в норме отсутствующих микроорганизмов, в результате чего могут развиваться метаболические и иммунологические нарушения с

возможным появлением кишечных расстройств и других клинических проявлений.

С позиций практикующего врача важно, что дисбиоз кишечника — это не клинический диагноз, а состояние, сопровождающее возникновение и развитие целого ряда заболеваний человека [13], первичным биологическим смыслом которого является поддержание нарушенного гомеостаза макроорганизма. Однако при чрезмерном (по интенсивности или продолжительности) воздействии повреждающих (стрессовых) факторов компенсаторные возможности системы «организм человека — нормальная микрофлора» истощаются, формируются нарушения микробно-тканевых взаимоотношений, носящие дезадаптивный характер, в результате чего измененный кишечный микробиоценоз становится дополнительным, в ряде случаев решающим, фактором агрессии в отношении организма человека [14].

Кишечная микробиота играет значительную роль в липидном обмене [15], что было показано, в том числе, и в обзоре Jia X. et al., 2021 [16].

Tang W. N. et al., 2013 [17], изучили влияние кишечной микрофлоры на концентрацию триметиламина-N-оксида (ТМАО) — проатерогенного вещества, повышение которого в сыворотке крови и моче человека повышает риск развития инфаркта миокарда и инсульта в 2,13 раза, а риск внезапной сердечной смерти в 3,37 раза. Кишечная микрофлора способна трансформировать карнитин, содержащийся в красном мясе, в ТМАО и таким образом повышать его концентрацию в крови. Однако источником этого соединения может стать не только карнитин, также важную роль играет потребление большого количества лецитина (фосфатидилхолина), который содержится в яйцах, печени, говядине и свинине. В этом исследовании принимали участие 40 здоровых взрослых добровольцев, которые съели по два сваренных вкрутую яйца с меченым радиоизотопами лецитином. Затем измерили концентрацию ТМАО в их крови и моче. Потом шестеро участников на протяжении 1 недели принимали антибиотики широкого спектра действия для подавления активности кишечной микрофлоры, после чего эксперимент был повторен. Результаты показали, что концентрация ТМАО в плазме и моче у этих участников резко снизилась, тогда как концентрация холина, бетаина и триметиламина осталась неизменной. Исследование повторили еще раз спустя месяц после восстановления кишечной микрофлоры. Результаты совпали с результатами самого первого испытания. Таким образом, авторы доказали, что именно кишечная микрофлора играет ключевую роль в продукции ТМАО в ходе метаболизма лецитина. Рекомендацией исследователей является уменьшение потребления красного мяса.

Второй механизм влияния кишечной микрофлоры на метаболизм липидов — участие в биотрансформации и энтерогепатической циркуляции желчных кислот и холестерина. Известно, что в усвоении

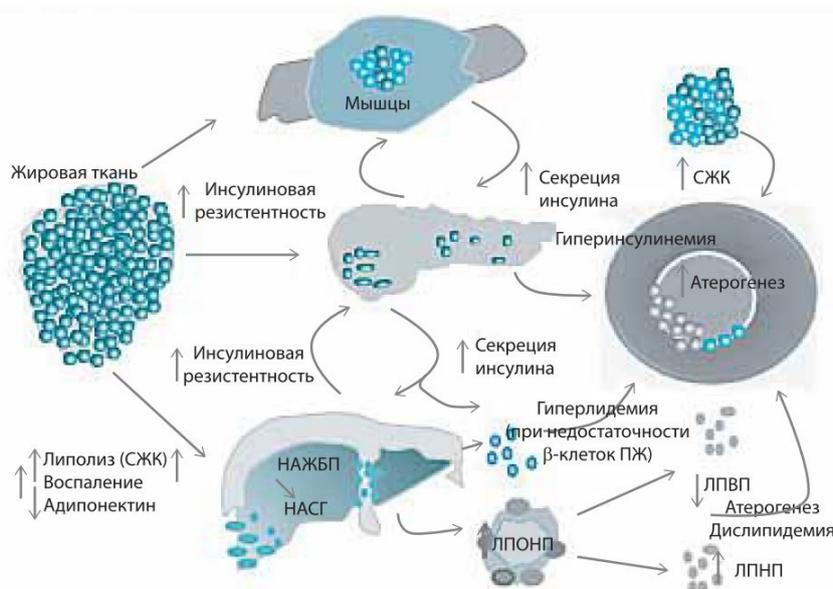


Рис. 1. Патогенез МС и роль липотоксичности в его развитии (по Ивашкину В. Т. с соавт., 2010 [6]). СЖК — свободные жирные кислоты; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; ПЖ — поджелудочная железа.



Рис. 2. Нарушение оси «кишечник – печень»: роль кишечной микрофлоры в патогенезе заболеваний печени (по Маеву И. В. с соавт., 2020 [37]). LPS — липополисахарид; TLR4 — толл-подобный рецептор 4.

липидов большое значение имеет симбионтная микрофлора желудочно-кишечного тракта, ассимилирующая холестерин, и есть данные о том, что микроорганизмы при помощи фермента липазы могут расщеплять жироподобные вещества, а бифидобактерии и лактобациллы в процессе симбионтного пищеварения способны преципитировать и ассимилировать желчные кислоты. Под влиянием ферментов микроорганизмов в дистальных отделах подвздошной кишки происходят деконъюгация желчных кислот и преобразование первичных желчных кислот (холевой, хиноленовой), синтезируемых в печени из холестерина, во вторичные (дезоксихолевую, хено-

дезоксихолевую, литохолевую, урсодезоксихолевую и др.) желчные кислоты. Установлено, что в этом процессе участвуют бактериоиды и лактобациллы. В физиологических условиях 80-95% желчных кислот реабсорбируется и включается в процесс переваривания жиров. Остальные выделяются с фекалиями в виде бактериальных метаболитов, которые способствуют формированию фекальных масс путем торможения всасывания воды и их дегидратации. Экзогенные и эндогенные липиды постоянно подвергаются воздействию кишечной микрофлоры с образованием гидрооксикислот с длинной цепочкой углеродных атомов, таких как гидрооксисе-

ариновая. Дальнейшее превращение холестерина в стеаринокпростанол, не всасываемый в толстой кишке, происходит с помощью бактериальных ферментов, осуществляющих глубокий гидролиз молекулы холестерина. Известно, что холестерин синтезируется гепатоцитами и в составе желчных кислот поступает в кишечник, где вместе с холестерином из пищи подвергается гидролизу ферментами поджелудочной железы и ферментами нормальной микрофлоры кишечника. В дистальном отделе кишечника холестерин ресинтезируется и всасывается в системный кровоток как в свободном виде, так и в составе хиломикрон. В лимфу и кровоток поступают также триглицериды, образующиеся при расщеплении пищевых жиров. Триглицериды и холестерин в кровотоке находятся в составе липопротеидов, выполняющих транспортную функцию [18].

Изменение передачи сигналов желчных кислот из-за нарушения микробиоты кишечника или нарушения регуляции взаимодействия микробиоты кишечника с организмом связано с патогенезом и прогрессированием метаболических нарушений. Таким образом, учитывая метаболическую и иммунологическую роль желчных кислот в здоровье человека, необходимы новые терапевтические подходы, воздействующие на один или несколько компонентов оси «микробиота – желчная кислота – рецепторы желчных кислот» [19].

Микробиота активно влияет на метаболизм холестерина [20]. В экспериментах установлено два механизма удаления бифидобактериями холестерина: путем ассимиляции и преципитации. При этом удаление холестерина метаболитами лактобацилл связано только с преципитацией холестерина [21]. Полагают, что удаление холестерина из среды культивирования бифидобактериями и лактобациллами не связано с поглощением холестерина, а является результатом деконъюгации его желчных солей [22].

Также полагают, что пробиотические бактерии ферментируют поступающие с пищей неусваиваемые углеводы с образованием в толстой кишке короткоцепочечных жирных кислот и их солей (ацетат, бутират, пропионат), которые, в свою очередь, служат причиной снижения системного уровня липидов крови путем ингибирования синтеза холестерина в печени и/или перераспределения холестерина из плазмы в печень [18].

Выделяют ряд механизмов влияния кишечной микрофлоры на развитие ожирения: избыточная микробная ферментация компонентов химуса, в результате которой в тонкой кишке всасывается больше нутриентов, что и способствует увеличению массы тела; воздействие активных микробных метаболитов на гены, регулирующие расход и аккумуляцию энергии [23]. Однако причинно-следственная связь между синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) и ожирением, а также конкретные механизмы еще до конца не выяснены [24].

В обзоре Rahman M. M. et al., 2022 [25], освещается взаимодействие между кишечной микробиотой и ее метаболитами и рассматриваются соответствующие вмешательства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Дисбиоз кишечника может вызывать ИР, которая тесно связана с возникновением синдрома поликистозных яичников. В статье He F.-F. et al., 2020 [4], рассмотрены последние данные о роли кишечной микробиоты в развитии ИР и механизме, лежащем в основе синдрома поликистозных яичников.

СИБР — один из вариантов дисбиоза кишечника — увеличение количества бактерий в тонкой кишке [26]. СИБР принимает участие в нарушении моторики тонкой кишки при ожирении и в патогенезе НАСГ. В эксперименте было показано, что при НАСГ персистенция СИБР способствует замедлению перистальтики тонкой кишки, тем самым благоприятствуя проникновению токсинов через стенку кишки и развитию эндотоксемии [27]. Таким образом, можно думать об одном из «кругов патогенеза» сочетанной патологии печени и кишечника, поскольку нормальная микрофлора кишечника достаточно чувствительна к средовым факторам; изменение моторной активности может быть пусковым фактором для развития дисбиотических процессов, то есть СИБР [28].

НАЖБП представляет собой сложный процесс, включающий множество факторов (генетических, метаболических и диетических), переплетенных в многофакторной этиопатогенетической модели. Дисбиоз кишечника может привести к повышенной проницаемости стенки кишки, что способствует увеличению всасывания свободных жирных кислот, миграции бактерий и параллельному выделению токсичных бактериальных продуктов, липополисахаридов (ЛПС) и провоспалительных цитокинов, которые инициируют и поддерживают воспаление. Хотя дисбиоз кишечника присутствует на каждой стадии заболевания, в настоящее время нет единого микробиологического признака, позволяющего отличить или предсказать, какие пациенты перейдут от НАЖБП к НАСГ и гепатоцеллюлярной карциноме [29, 30].

Следует также учитывать, что СИБР, потенцируя процесс эндотоксемии, усиливает оксидативный стресс, приводящий к трансформации стеатоза печени в стеатогепатит. В настоящее время уделяется большое внимание оси «кишечник – печень» [31–34]. Важным моментом при этом является активация Toll-подобных рецепторов кишечника, что может оказывать также существенное влияние и на развитие функциональных заболеваний кишечника, включая хронический запор [35].

Основными стимуляторами для Toll-подобных рецепторов кишечника выступают: активный компонент грам-отрицательной бактериальной стенки – ЛПС, а также белок флагеллин, пептидогликаны и бактериальная нуклеиновая кислота, в избытке присутствующие при СИБР. Один из предполагае-

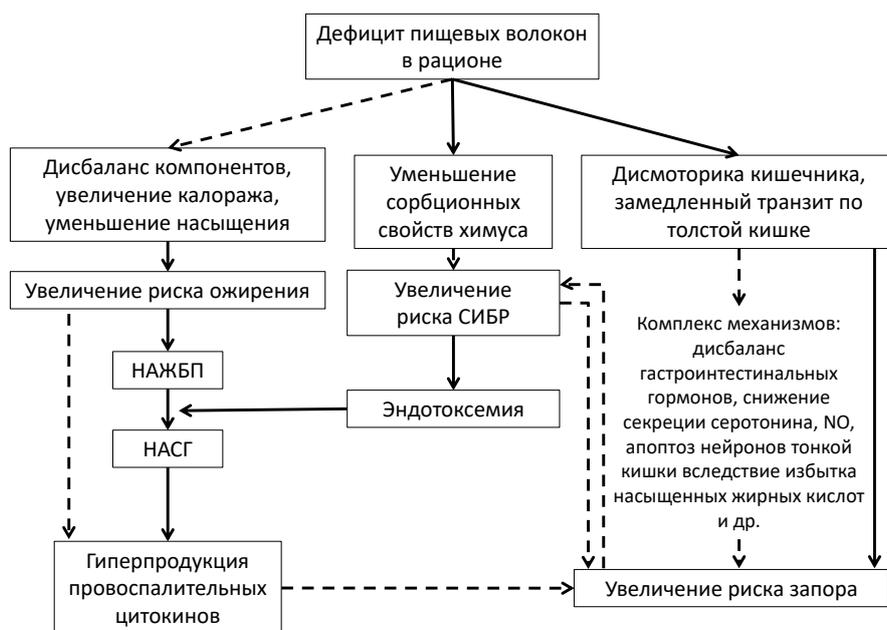


Рис. 3. Патогенетические взаимосвязи дефицита пищевых волокон, ожирения, НАСГ, хронического запора и СИБР (по Маевской Е. А. с соавт., 2015 [35]). НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; СИБР — синдром избыточного бактериального роста; NO — оксид азота; -> — доказанные ассоциации; - - - > — предполагаемые и экспериментальные данные.

ных механизмов связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и последующим нарушением проницаемости кишечного барьера, что может служить морфологическим субстратом для транслокации бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию. Повышенная циркуляция эндотоксинов (ЛПС и других компонентов бактериальной клетки) в портальном кровотоке активирует клетки Купфера путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF- κ B), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (фактора некроза опухоли- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора роста опухоли- β), которые являются субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза в НАСГ и индукции фиброгенеза (рис. 2) [36; 37].

С учетом роли СИБР в патогенезе НАЖБП обосновано лечение препаратами, уменьшающими проницаемость кишечной стенки.

Стоит отметить, что фактор некроза опухоли- α является не только медиатором воспаления, но и способен индуцировать фиброгенез печени путем паракринной активации звездчатых клеток [38].

Таким образом, кишечная микробиота и СИБР могут определять реализацию ключевого механизма развития НАСГ — оксидативного стресса, постепенно усугубляя его течение. Существование связи между высокими дозами бактериального эндотоксина, воспалением, повреждением печени и дальнейшим фиброгенезом на сегодняшний день доказано и экспериментально [39, 40].

Патогенетические взаимосвязи ожирения, НАСГ,

хронического запора, СИБР и дефицита пищевых волокон представлены на рисунке 3.

Теоретические предпосылки связи дисбиоза с ожирением, МС, НАЖБП находят подтверждение и на практике [41].

Так, в мета-анализе (10 исследований с участием 1093 пациентов), проведенном Wijarnpreecha K. et al., 2020 [42], наблюдалась значительная связь между НАЖБП и СИБР (ОШ 3,82, 95% ДИ 1,93-7,59).

Gkolfakis P. et al., 2023 [43], продемонстрировали, что распространенность СИБР была значительно выше у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми (в исследование были включены 125 пациентов с различной патологией печени: НАЖБП, НАСГ, цирроз печени). Также СИБР чаще встречался у пациентов с циррозом, ассоциированным с НАСГ, по сравнению с пациентами с НАЖБП (47,1% против 15,7%, $p=0,02$), в то время как распространенность СИБР между пациентами с циррозом, ассоциированным с НАСГ, и НАСГ статистически не отличалась (47,1% против 22,2%, $p = 0,11$). СИБР был диагностирован у 18,4% пациентов, причем преобладали грам-отрицательные бактерии (82,6%).

Gudan A. et al., 2022 [44], в мета-анализе (18 исследований, 1263 пациента) показали, что распространенность СИБР у пациентов с хроническими неалкогольными заболеваниями печени может достигать 35%, однако она существенно не различалась в зависимости от типа хронического заболевания печени.

Состав кишечной микробиоты может различаться в разных группах населения и на разных стадиях НАЖБП, что затрудняет любые окончательные или

причинно-следственные утверждения о профилях кишечной микробиоты у пациентов с НАЖБП. Vallianou N. et al., 2021 [29], обобщили роль кишечного микробиома и метаболитов в патогенезе НАЖБП и обсудили потенциальные профилактические и терапевтические вмешательства, связанные с кишечным микробиомом, такие как назначение пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, антибиотиков и бактериофагов, а также возможности бариатрической хирургии и трансплантации фекальной микробиоты. Однако для лучшего выявления ассоциаций между кишечным микробиомом, микробными метаболитами и возникновением и прогрессированием НАЖБП необходимы более масштабные и долгосрочные проспективные исследования.

Фармакологическая модуляция микробиоты, по-видимому, является многообещающим инструментом для нового терапевтического подхода к лечению НАЖБП и профилактики цирроза [8].

В обзоре Mijangos-Trejo A. et al., 2023 [45], обобщены опубликованные данные о вероятных преимуществах пробиотиков и пребиотиков как варианта терапии для пациентов с НАЖБП.

Недавно были предложены новые подходы к модуляции кишечной микробиоты, такие как персонализированное питание, пробиотики, пребиотики, антибиотики, фаготерапия, трансплантация фекальной микробиоты и др., с многообещающими результатами в эффективности и клиническом применении. Suk K. T. et al., 2022 [46], представили обзорную статью о самых последних достижениях в трансплантации фекальной микробиоты при хронических заболеваниях печени, хотя фактических данных все еще недостаточно.

Так как рацион питания является одним из сильнейших модуляторов состава и функции кишечной микробиоты, то диеты, богатые клетчаткой и омега-3, увеличивающих выработку короткоцепочечных жирных кислот и бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, будут способствовать улучшению сердечно-метаболического здоровья [47].

При обследовании пациентов с ожирением Ley R. E. et al., 2006 [48], установили, что их кишечная микробиота также характеризуется снижением количества бактерий, принадлежащих к семейству Bacteroidetes, и повышением содержания представителей Firmicutes, чего не наблюдали у лиц без ожирения (контрольная группа). Снижение калорийности пищи может оказывать модулирующее действие на состав кишечной микробиоты, что показано у пациентов, находящихся на низкокалорийной диете, у которых наблюдали повышение содержания представителей Bacteroidetes. Связанное с этим изменение в соотношении Bacteroidetes/Firmicutes коррелировало с процентом потери массы тела, однако не было связано с калорийностью диеты.

Vrieze A. et al., 2012 [49], у лиц с ожирением выявили сниженное количество Clostridium, повы-

шенное — Bacteroidetes и меньшее разнообразие микрофлоры. Трансплантация флоры от доноров с нормальной массой тела пациентам мужского пола с МС ассоциировалась с повышением чувствительности к инсулину и коррекцией состава микрофлоры.

Высокое усвоение жиров коррелирует с увеличением грам-отрицательного/грам-положительного бактериального коэффициента [15, 50].

СД и ИР ассоциированы с низким уровнем системного воспаления. Большое количество исследований посвящено изучению влияния системного воспаления на метаболизм глюкозы и липидов, однако мало что известно про его триггеры. Cani P. D. et al., 2007 [50], выдвинули гипотезу, согласно которой ЛПС, продуцируемые грам-отрицательными бактериями кишечной микрофлоры, могут выступать триггерами, ответственными за развитие воспаления, ИР и увеличение массы тела. ЛПС способны активировать секрецию провоспалительных цитокинов путем влияния на природные иммунные клетки и взаимодействия с комплексом mCD14 и Toll-подобным рецептором 4. Этот механизм, вероятно, принимает участие в трансформации стеатоза печени в НАСГ, провоцировании окислительного стресса и далее в прогрессировании фиброза печени. Эти же авторы экспериментально показали, что диета с высоким содержанием жиров может повышать уровень циркулирующих ЛПС, а эндотоксемия, индуцированная хроническим поступлением ЛПС, может привести к СД, ожирению и печеночной ИР. Поступление ЛПС также увеличивает общую массу печени и содержание триглицеридов в печеночной паренхиме. Диета с высоким содержанием жиров ведет к повышению уровня циркулирующих ЛПС путем влияния на относительный состав кишечной микробиоты, что повышает кишечную проницаемость и транспорт ЛПС [41, 50].

В обзоре Yang G. et al., 2021 [51], представлена характеристика кишечной микробиоты при СД 2-го типа и выделены некоторые новые механизмы ее влияния на кишечный барьер, метаболические нарушения и хроническое воспаление при СД 2-го типа и связанных с ним заболеваний.

Получены экспериментальные данные о положительном влиянии антибиотиков на гликемический профиль крыс, предрасположенных к СД. Авторы предположили, что такой результат объясняется уменьшением антигенной стимуляции, которая запускает системное воспаление и приводит к деструкции β -клеток поджелудочной железы [23, 52, 53].

Таким образом, приведенные выше данные указывают на возможную новую стратегию лечения МС путем коррекции кишечной микробиоты, то есть применение син-, про- и пребиотиков с целью влияния на метаболизм холестерина и желчных кислот, что патогенетически обосновано. Однако нужны дополнительные клинические исследования для углубления нашего понимания роли кишечной ми-

кrobiоты в профилактике и лечении MC [54].

Литература

1. Комиссаренко П. А., Левченко С. В. Метаболический синдром: междисциплинарная проблема — оптимальное решение. М.: Прима Принт, 2019.
2. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol. Res. Pract.* 2014;943162. doi:10.1155/2014/943162.
3. Пиващук В. Т., Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
4. He F.-F., Li Y.-M. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J. Ovarian Res.* 2020;13(1):73. doi:10.1186/s13048-020-00670-3.
5. Лазебник А. Б., Звенигородская А. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009.
6. Пиващук В. Т., Маевская М. В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010;14-13.
7. Albhaisi S. A. M., Bajaj J. S., Sanyal A. J. Role of gut microbiota in liver disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2020;318(1):G84-G98. doi:10.1152/ajpgi.00118.2019.
8. Augustyn M., Grys I., Kukla M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Exp. Hepatol.* 2019;5(1):7-10. doi:10.5114/ceh.2019.83151.
9. Chen Y., Zhou J., Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:625913. doi:10.3389/fcimb.2021.625913.
10. Milosevic L., Vujovic A., Barac A., Djelic M., Korac M., Spurnic A. R., Gmizic I., Stevanovic O., Djordjevic V., Lekic N., Russo E., Amedei A. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(2):395. doi:10.3390/ijms20020395.
11. Agus A., Clement K., Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut.* 2021;70(6):1174-1182. doi:10.1136/gutjnl-2020-323071.
12. Wu J., Wang K., Wang X., Pang Y., Jiang C. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases. *Protein Cell.* 2021;12(5):360-373. doi:10.1007/s13238-020-00814-7.
13. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Беллева Н. В. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии: от симптома и синдрома — к диагнозу и лечению. *Практическое руководство.* Усть-Каменигорск: ТОО «ВКПК АРГО», 2022.
14. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике: учеб.-метод. пособие / разраб.: В. Б. Груневич [и др.]; под ред.: В. П. Симаненкова. СПб., 2003.
15. Плотникова Е. Ю. Микробный пейзаж кишечника и метаболический синдром — что общего? *Вестник Клуба панкреатологов.* 2016;2:63-72.
16. Jia X., Xu W., Zhang L., Li X., Wang R., Wu S. Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on hyperlipidemia. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11. doi:10.3389/fcimb.2021.634780.
17. Tang W. H., Wang Z. L., Levinson B. S., Koeth R. A., Britt E. B., Fu X., Wu Y., Hazen S. L. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:1575-1584. doi:10.1056/NEJMoA1109400.
18. Бондаренко В. М., Рыбальченко О. В., Ерофеев Н. П. Роль кишечной микробиоты в обмене холестерина и рециркуляции желчных кислот. *Лечение и профилактика.* 2013;3:65-73.
19. Cai J., Rimal B., Jiang C., Chiang J. Y. L., Patterson A. D. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease. *Pharmacol. Ther.* 2022;237:108238. doi:10.1016/j.pharmthera.2022.108238.
20. Voutrakis M., Mayer G., Rousseau G. The role of gut microbiota on cholesterol metabolism in atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(15):8074. doi:10.3390/ijms22158074.
21. Pereira D. I., Gibson G. R. Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and bifidobacteria isolated from the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.* 2002;68(9):4689-4693.
22. Klaver F. A., van der Meer K. The assumed assimilation of cholesterol by *Lactobacillus* and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile-deconjugating activity. *Appl. Environ. Microbiol.* 1993;59(4):1120-1124. doi:10.1128/aem.59.4.1120-1124.1993.
23. Костокевич О. П. Современные представления о патогенезе и терапии атеросклероза в свете новейших данных о кишечной микробиоте. *Кардио Ньюс.* 2015;2:4-5.
24. Yao Q., Yu Z., Meng Q., Chen J., Liu Y., Song W., Ren X., Zhou J., Chen X. The role of small intestinal bacterial overgrowth in obesity and its related diseases. *Biochem. Pharmacol.* 2023;212:115546. doi:10.1016/j.bcp.2023.115546.
25. Rahman M. M., Islam F., -Or-Rashid M. H., Mamun A. A., Rahaman M. S., Islam M. M., Meem A. F. K., Sutradhar P. R., Mitra S., Mimi A. A., Emran T. B., Fatimawali, Idroes R., Tallei T. E., Ahmed M., Cavalu S. The gut microbiota (microbiome) in cardiovascular disease and its therapeutic regulation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:903570. doi:10.3389/fcimb.2022.903570.
26. Ардатская М. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции. *Медицинский Совет.* 2016;14:88-95. doi:10.21518/2079-701X-2016-14-88-95.
27. Wu W. C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J. Gastroenterol.* 2008;14:313-317. doi:10.3748/wjg.14.313.
28. Кучерявый Ю. А., Черемушкин С. В., Маевская Е. А., Сутугина Е. А. Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного бактериального роста: есть ли она? *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;2:5-14.
29. Vallianou N., Christodoulatos G. S., Karampela I., Tsilingiridis D., Magkos F., Stratigou T., Kountaditis D., Dalamaga M. Understanding the role of the gut microbiota and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives. *Biomolecules.* 2021;12(1):56. doi:10.3390/biom12010056.
30. Fang J., Yu C.-H., Li X.-J., Yao J.-M., Fang Z.-Y., Yoon S.-H., Yu W.-Y. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:997018. doi:10.3389/fcimb.2022.997018.
31. Ghoshal U. C., Goel A., Quigley E. M. M. Gut microbiota abnormalities, small intestinal bacterial overgrowth, and non-alcoholic fatty liver disease: an emerging paradigm. *Indian J. Gastroenterol.* 2020;39(1):9-21. doi:10.1007/s12664-020-01027-w.
32. Gudan A., Kozłowska-Petrzyczko K., Wunsch E., Bodnarczyk T., Stachowska E. Small intestinal bacterial overgrowth and non-alcoholic fatty liver disease: what do we know in 2023? *Nutrients.* 2023;15(6):1323. doi:10.3390/nu15061323.
33. Kessoku T., Kobayashi T., Imajo K., Tanaka K., Yamamoto A., Takahashi K., Kasai Y., Ozaki A., Inaki M., Nogami A., Honda Y., Ogawa Y., Kato S., Higurashi T., Hosono K., Yoneda M., Okamoto T., Usuda H., Wada K., Kobayashi N., Saito S., Nakajima A. Endotoxins and non-alcoholic fatty liver disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:770986. doi:10.3389/fendo.2021.770986.
34. Khan A., Ding Z., Isbaq M., Bacha A. S., Khan I., Hanif A., Li W., Guo X. Understanding the effects of gut microbiota dysbiosis on nonalcoholic fatty liver disease and the possible probiotics role: recent updates. *Int. J. Biol. Sci.* 2021;17(3):818-833. doi:10.7150/ijbs.56214.
35. Маевская Е. А., Кучерявый Ю. А., Маев П. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога? *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2015;1:21-35.
36. Маев П. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева А. Т., Кузнецова Е. П. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М.: Прима Принт, 2020.
37. Маев П. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2020.
38. Abu-Shanab A., Quigley E. M. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;7(12):691-701. doi:10.1038/nrgastro.2010.172.
39. Маевская Е. А., Кучерявый Ю. А., Маев П. В. Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии. *Леч. врач.* 2014;8:1-4.
40. Shanab A. A., Scully P., Crosbie O. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56(5):1524-1534.
41. Ткач С. М., Чеведа Т. Л., Казнодий А. В. Роль кишечно-печеночной ассоциации и кишечной микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія.* 2015;5:96-109.
42. Wijarnpreecha K., Lou S., Watthanasuntorn K., Kroner P. T., Cheungpasitporn W., Lukens F. J., Pungparong S., Keaveny A. P., Ungprasert P. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;32(5):601-608. doi:10.1097/MEG.0000000000001541.
43. Gkolafakis P., Tzitzios G., Leite G., Papanikolaou I. S., Xirouchakis E., Panayiotides I. G., Karageorgos A., Millan M. J., Mathur R., Weitsman S., Dimitriadis G. D., Giannarellos-Bourboulis E. J., Pimentel M., Triantafyllou K. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: a cross-sectional study. *Microorganisms.* 2023;11(3):723. doi:10.3390/microorganisms11030723.
44. Gudan A., Jamiol-Milc D., Hawrylko V., Skonieczna-Zydecka K., Stachowska E. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with non-alcoholic liver diseases: NAFLD, NASH, fibrosis,

cirrhosis — a systematic review, meta-analysis and meta-regression. Nutrients. 2022;14(24):5261. doi: 10.3390/nu14245261.

45. Mijangos-Trejo A., Nuno-Lambarri N., Barbero-Becerra V., Uribe-Esquivel M., Vidal-Cevallos P., Chavez-Tapia N. Prebiotics and probiotics: therapeutic tools for nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(19):14918. doi:10.3390/ijms241914918.

46. Suk K. T., Koh H. New perspective on fecal microbiota transplantation in liver diseases. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;37(1):24-33. doi:10.1111/jgh.15729.

47. Nogal A., Valdes A. M., Menni C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1-24. doi:10.1080/19490976.2021.1897212.

48. Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022-1023. doi:10.1038/4441022a.

49. Vrieghe A., Van Nood E., Holleman F., Salojarvi J., Kootte R. S., Bartelsman J. F., Dallinga-Thie G. M., Ackermans M. T., Serlie M. J., Oozeer R., Druessne A., Van Hylckama Vlieg J. E., Bloks V. W., Groen A. K., Heilig H. G., Zoetendal E. G., Stroes E. S., de Vos W. M., Hoekstra J. B., Nieuundorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol.* 2012;143(4):913-916. doi:10.1053/j.gastro.2012.06.031.

50. Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A. M., Fava F., Tuohy K. M., Chabo C., Waget A., Delmee E., Cousin B., Sulpice T., Chamontin B., Ferrieres J., Tanti J. F., Gibson G. R., Casteilla L., Delzenne N. M., Alessi M. C., Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761-1772. doi:10.2337/db06-1491.

51. Yang G., Wei J., Liu P., Zhang O., Tian Y., Hou G., Meng L., Xin Y., Jiang X. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism.* 2021;117:154712. doi:10.1016/j.metabol.2021.154712.

52. Тишкина А. А., Ворохобина Н. В., Барановский А. Ю. Роль изменений микрофлоры кишечника в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Возможные пути коррекции. *Лечащий врач.* 2010;3:24-26.

53. Brugman S., Klatter F. A., Visser J. T., Wildeboer-Veloo A. C., Harmen H. J., Rozing J., Bos N. A. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the bio-breeding diabetes-prone rat: is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia.* 2006;49(9):2105-2108. doi:10.1007/s00125-006-0334-0.

54. Wang P. X., Deng X. R., Zhang C. H., Yuan H. J. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2020;133(7):808-816. doi:10.1097/CM9.0000000000000696.

Терапия рецидивирующих афт рта у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта на современном этапе: трудности и перспективы (обзор литературы)

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

Treatment of recurrent oral aphthae in patients with gastrointestinal pathology at the present stage: difficulties and prospects (literature review)

I.G. Romanenko, D.Yu. Kryuchkov, A.A. Dzhereley, S.A. Bobkova, S.M. Gorobets, E.E. Sattarova

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 полости рта, желудочно-кишечный тракт, лечение

Резюме

Терапия рецидивирующих афт рта у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта на современном этапе: трудности и перспективы (обзор литературы)

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

Несмотря на достижения современной медицинской науки в изучении этиологии, патогенеза, распространённости, интенсивности клинического течения, разработки и внедрения разных методик местного лечения хронических рецидивирующих афт полости рта окончательно не установлено,

Романенко Инесса Геннадьевна – д.мед.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ФПМК ВК и ДПО) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования (ФГАОУ ВО) «Крымский федеральный университет (КФУ) имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, моб.+7(978) 833-06-43, раб. [3652] 554-817, e-mail: Romanenko-inessa@mail.ru, действительный член Крымской Академии наук, врач высшей категории, заслуженный врач АР Крым, главный внештатный специалист Министерства Здравоохранения Республики Крым по «Профилактической стоматологии», вице-президент ОО «Объединение стоматологов Республики Крым» (региональное отделение СтАР); ОРСИД: 0000-0003-3678-7290

Крючков Дмитрий Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ФПМК ВК и ДПО) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования (ФГАОУ ВО) «Крымский федеральный университет (КФУ) имени В.И. Вернадского». Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, моб. тел. +7(978)-830-99-96, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского; orcid.org/0000-0003-2321-0740

Джерелей Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ФПМК ВК и ДПО) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования (ФГАОУ ВО) «Крымский федеральный университет (КФУ) имени В.И. Вернадского». Контактная информация: andru2605@mail.ru, моб. тел. +7(978)-826-46-26, 2950051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского; orcid.org/0000-0002-4427-7904

Бобкова Светлана Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ФПМК ВК и ДПО) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет (КФУ) имени В.И. Вернадского». Контактная информация: dantistbobkova@gmail.com, 295051, +7(978) 046-49-794; Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского orcid.org/0000-0002-0051-7857

Горобец Светлана Михайловна – к.мед.н., доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ФПМК ВК и ДПО) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования (ФГАОУ ВО) «Крымский федеральный университет (КФУ) имени В.И. Вернадского», декан ФПМК ВК и ДПО, Контактная информация: моб.+7(978)-881-25-15, e-mail: gorobets0869@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Академия 1ул: <https://scholar.google.ru/citations?user=50bjhS0AAA&hl=ru> OrCID: <https://orcid.org/0000-0001-6838-2429> Scopus: [https://www.scopus.com/authid/detail](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57203087062)

Саттарова Эдгара Эдемовна – ассистент кафедры стоматологии ПМК ВК и ДПО) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: sattarova.elzara@mail.ru, моб.+7(978) 181-24-77. orcid.org/0000-0002-5215-9019

какие факторы предрасполагают к заболеванию, т.е. являются предикторами, а какие доминируют в патогенезе данной патологии, распространенность которого весьма высока среди всех заболеваний слизистой оболочки рта (от 2 до 10% среди 1/5 части всего населения, а частота проявлений в общей популяции 10-20% случаев, особенно у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (от 60 до 87,8% случаев обследований)) – это большая проблема стоматологии. Поэтому, несмотря на большое количество исследований (эпидемиологии, диагностики (лабораторных и клинических)) выявляются неоднозначность данных, противоречия в интерпретации результатов исследований, что оставляет много нерешенных вопросов и мотивирует интерес к более подробному и тщательному изучению данных аспектов. Для достижения стойкого и продолжительного эффекта необходим комплекс мероприятий (диагностических, медикаментозных, физиотерапевтических), а также совместные усилия стоматолога, гастроэнтеролога и, при наличии показаний, врачей-интернистов. В аналитическом научном обзоре рассматриваются различные виды лечения, приводятся схемы с указанием конкретных препаратов, их доз и курсов проводимой терапии.

Ключевые слова: рецидивирующие афты полости рта, желудочно-кишечный тракт, лечение.

Abstract

Treatment of recurrent oral aphthae in patients with gastrointestinal pathology at the present stage: difficulties and prospects (literature review)

I.G. Romanenko, D.Yu. Kryuchkov, A.A. Dzhereley, S.A. Bobkova, S.M. Gorobets, E.E. Sattarova

Despite the achievements of modern medical science in the study of etiology, pathogenesis, prevalence, intensity of clinical course, development and implementation of different methods of local treatment of chronic recurrent aphthae of the oral cavity, it has not been finally established what factors predispose to the disease, and what dominate in the pathogenesis of this pathology, the prevalence of which is very high among all diseases of the oral mucosa (from 2 to 10% among 1/5 of the total population, and the frequency of manifestations in the general population). Therefore, despite the large number of studies (epidemiology, diagnostics (laboratory and clinical)), ambiguity of data, contradictions in the interpretation of research results are revealed, which leaves many unresolved questions and motivates interest in a more detailed and thorough study of these aspects. To achieve a stable and lasting effect, a complex of measures (diagnostic, medication, physiotherapy) is necessary, as well as joint efforts of dentist, gastroenterologist and, if indicated, internists. The analytical scientific review examines the different types of treatment and provides regimens with specific drugs, their dosages and courses of therapy.

Актуальность

Лечение заболеваний слизистой оболочки рта (СОР) – это большая проблема современной стоматологии. Это связано с тем, что большинство из них – не самостоятельные нозологии, а проявления патологии различных внутренних органов и систем, что необходимо учитывать при планировании комплексного плана лечения и профилактики.

Распространенность хронических рецидивирующих афт рта (ХРАС) среди всех заболеваний СОР от 2 до 10% среди 1/5 части всего населения, а частота проявлений в общей популяции 10-20% случаев, однако при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) частота от 60 до 87,8% случаев обследований.

Несмотря на достижения современной медицинской науки в изучении этиологии, патогенеза, распространенности, интенсивности клинического течения рецидивирующих афт рта, разработки и внедрения разных методик местного лечения данного заболевания, окончательно не установлено, какие факторы предрасполагают к заболеванию, т.е. являются предикторами, а какие доминируют в патогенезе ХРАС. Поэтому, несмотря на большое количество исследований (эпидемиологии, диагно-

стики (лабораторных и клинических)) выявляются неоднозначность данных, противоречия в интерпретации результатов исследований, что оставляет много нерешенных вопросов и мотивирует интерес к более подробному и тщательному изучению данных аспектов [92].

Ввиду окончательно не установленных этиологии и патогенеза лечение ХРАС представляет собой непростую задачу. Очевидно, что воздействие на организм пациентов с наличием заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) должно быть комплексным, в этой связи особое внимание уделяется схемам общей терапии и подбору соответствующих лекарственных средств. Выбор конкретных препаратов основан на необходимости повлиять на разные звенья патогенеза заболевания [1, 2, 11, 16, 20, 23, 26].

В настоящее время нет общепринятого способа терапии ХРАС у пациентов с заболеваниями ЖКТ, а существующие комплексные методы лечения хотя и способствуют снижению тяжести клинических проявлений и сокращению сроков эпителизации патологических элементов, но в них отсутствуют методики эффективной комплексной терапии со способностью достижения более стойких результа-

тов, что, по-прежнему, остается актуальной задачей и требует дальнейших исследований.

Цель работы

По данным литературы проанализировать эффективность лечения ХРАС на современном этапе.

Материал и методы исследования

Осуществлен научный обсервационный анализ на русском и английском языках с использованием информационных порталов и платформ eLIBRARY.ru, Web of Science, PubMed и Scopus. Поиск осуществлялся по ключевым словам: *рецидивирующие афты полости рта, желудочно-кишечный тракт, лечение*. Из 73 первоначально выявленных статей после первичного анализа были отобраны 29 публикаций, посвященных лечению рецидивирующих афт полости рта у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта.

Результаты и их обсуждение

Современный подход к проведению лечебно-профилактических мероприятий рецидивирующего афтозного стоматита предусматривает комплексное (общее и местное) лечение.

Крайне важно при наличии заболеваний ЖКТ исключить причинные факторы – инфекционную аллергию, дефицит витаминов группы В, нарушения функционирования центральной и вегетативной нервной системы и др.

Выбор общего и местного методов лечения должен осуществляться на основании индивидуально-го подхода к каждому пациенту и в зависимости от наличия факторов риска. Необходимо учитывать наличие сопутствующей общесоматической патологии, проводить мониторинг исходного состояния микробиоты с поверхности афтозных элементов и полости рта, состояния pH и свободно-радикального окисления ротовой жидкости, локализацию рецидивирующих афт на СОР, степень тяжести.

При планировании схемы лечения целесообразно медикаментозное ведение пациента совместно с врачами-интернистами (стоматологами, терапевтами, гастроэнтерологами, урологами, дерматологами и др.) и назначение витаминов, противоязвенных препаратов с антисекреторной активностью [7, 12, 13]. Междисциплинарный подход к лечению должен включать использование определенных алгоритмов, современную, комплексную, поддерживающую и противорецидивную терапию.

Значительно улучшает общее состояние пациентов метод эфферентной терапии (экстракорпоральная гемокоррекция или аферез (плазмаферез, гемосорбция)) – это комплекс методов, позволяющий разделять кровь на компоненты (тромбоциты, лейкоциты, эритроциты и плазму) для ее очищения с последующим возвратом пациенту с помощью

специальной аппаратуры, нормализуя ее состав, что высокоэффективно для лечения заболеваний, которые практически не поддаются традиционной терапии. Суть *эфферентных* методов заключается в воздействии на кровь и ее компоненты физическими методами: гравитацией, электромагнитными волнами — светом, а целью применения данных методов является не только лечение, но и медицинская профилактика или реабилитация. На протяжении всей истории медицины существовало неразрывное единство афферентных и эфферентных методов лечения больных.

К методикам эфферентной терапии относятся: *гемосорбция* – пропускание крови через колонки с активированным углем; *плазмаферез* – удаление плазмы крови; *цитаферез* – удаление из крови лейкоцитов (лимфоциты вместе с гранулоцитами и тромбоцитами); *УФО крови* – ультрафиолетовое облучение крови с целью иммунокоррекции (при аллергии) и иммуностимуляции (при острых или хронических воспалительных процессах); *лазерное облучение крови* – то же самое, но с помощью лазерного гелий-неонового излучателя; *непрямое электрохимическое окисление крови* – добавление к потоку крови при сеансах гемосорбции или плазмафереза, либо внутривенно капельно раствора гипохлорита натрия (NaClO), используемое с целью углубления эффекта детоксикации при острых и хронических воспалительных заболеваниях; *энтеросорбция* – сорбирование токсичных продуктов в просвете кишечника при энтеральном приёме энтеросорбента (активированного угля, Полифепана, Лигносорба и т.п.).

В практической медицине наиболее широкое применение находит плазмаферез. Перечень заболеваний, при которых показано его применение довольно широкий, а при наличии у пациента патологии ЖКТ, в частности, это стоматит Сеттона, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит.

Плазмаферез (от греческого «apheresis» – «удаление») – разделение крови на клеточные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и т.д.) и плазму, в которой растворены патологические и метаболические компоненты – носители причины болезни. Плазма удаляется, в организме ее замещают различными стерильными растворами, а очищенные клеточные элементы возвращаются пациенту. Таким образом, в плазме снижается концентрация белков, липидов, гормонов, токсинов, антигенов, антител, иммунных комплексов. В результате плазмафереза кровь освобождается от токсинов, ядов, солей и других вредных веществ, происходит очищение не только крови, но и всех тканей, и даже клеток внутренних органов. Количество процедур и кратность решается индивидуально, в зависимости от заболевания и исходных лабораторных данных. В среднем от 2-3 до 5-6 процедур, кратность 1-3 дня.

Возможности эфферентной терапии для детоксикации, иммуно- или реокоррекции могут использовать врачи любой специальности. Еще Гиппократ писал: «Медицина есть прибавление и отнятие:

отнятие всего того, что излишне, прибавление же недостающего». Весь XX век знаменовался бурным расцветом и доминированием фармакологической (эфферентной) терапии.

Основу общей терапии ХРАС составляют общеукрепляющие и повышающие неспецифическую резистентность организма средства за счет активации иммунокомпетентных клеток, дополнительных факторов иммунитета, системы фагоцитоза и нормализации клеточного метаболизма – гистоглобулин, продигозан, лизоцим, а также витаминотерапия [3, 4, 7, 9, 20, 24, 25, 27]. Витамин С (аскорбиновая кислота) первоначально по 900 мг в сутки до насыщения, затем переход на поддерживающие дозы до 200 мг/сутки до окончания лечения.

Между рецидивами с целью коррекции иммунологической реактивности назначают иммуномодуляторы: имудон, препараты эхинацеи (иммунал (Immunal – раствор для приема внутрь, флакон 40 мл) – для профилактики по 20 капель 3 раза в день, для лечения – сначала (в острой фазе) 40 капель, затем по 20 капель 3 раза в день. Детям 1-6 лет по 5-10 капель 3 раза в день, 6-12 лет по 10-15 капель 3 раза в день, эстифан (Estifan): таблетки 200 мг по 1-2 таблетке 3 раза в день в течение 10-20 суток. Повторить можно через 2-3 недели. Доктор Тайс настойка эхинацеи – Dr. Theiss tincture echinaceae – по 20-30 капель раствора внутрь 3 раза в день, в остром периоде сначала по 5, затем по 10-20 капель через каждый час, флакон 50 мл). Противопоказания – аутоиммунные и прогрессирующие системные заболевания, туберкулез, ВИЧ-инфекция, период беременности.

При тяжелых формах ХРАС на фоне снижения Т-лимфоцитов внутрь показаны левамизол (декарис (Decaris) – таблетки 50 и 150 мг: по 150 мг 3 раза в неделю или по 150 мг ежедневно в течение 3 суток, всего 2-4 курса с интервалом 5-6 дней) и инозин пранобекс (гпропринозин, изопринозин (Gropinosin,) таблетки 500 мг) в острой фазе (6-8 дней) взрослым по 2 таблетки 4 раза в сутки, детям суточная доза 70 мг/кг за 3-4 приема, затем взрослые по 2 таблетки 3 раза в сутки, дети – 50 мг/кг за 3-4 приема 2 раза в неделю в течение 6 недель. Устойчивый эффект при приеме в дозе 50 мг/кг/сут на протяжении 3-9 недель. Противопоказан во время беременности и в период лактации, осторожно при подагре. Эндогенные иммуномодуляторы Тактивин (Tactivinum) – 0,01% раствор для инъекций в ампулах по 1 мл: вводят подкожно по 40 мкг/м² (1-2 мкг/кг) 1 раз в день в течение 5-14 суток. Противопоказан при бронхиальной астме и во время беременности. Тималин (Timalinum) – порошок лиофилизированный для инъекций во флаконе 10 мг, внутримышечно взрослым по 5-20 мг в сутки, детям менее года по 1 мг, 1-3 года по 1-2 мг, 4-6 лет по 2-3 мг, 7-14 лет по 3-5 мг 1 раз в день в течение 7-10 суток. Профилактически парентерально – по 5-10 мг. Детям по 1-5 мг в течение 5 суток. Тимоген – полипептид из вилочковой железы крупного рога-

того скота [9].

Назначение кортикостероидов в виде растворов для инъекций, таблеток, (а также мазей) ускоряет эпителизацию эрозивно-язвенных элементов, увеличивает период ремиссии, нормализует показатели гомеостаза.

Обязательно назначение препаратов антигистаминового ряда, предпочтение отдают неседативным II поколения – Лоратадин (Кларитин) внутрь по 10 мг 1 раз в сутки или Эбастин (Кестин) по 10-20 мг 1 раз в день. В стационаре препараты выбора I поколения: дифенгидромин (димедрол), клемастин (тавегил), хлоропирамин (супрастин), мекгидролин (диазолин) [9]. Если выявлена сенсibilизация организма к определенному виду микроорганизма проводится специфическая десенсибилизирующая терапия бактериальными аллергенами: при фибринозной форме – 1-2 курса инъекций гистаглобулина (препарат содержит иммуноглобулин и гистамин и повышает способность сыворотки крови пациента инактивировать свободный гистамин). Показаны седативные препараты – настойка валерьяны (Tinctura Valeriane – настойка на 70° спирте (1:5) во флаконе 50 мл по 20-30 капель на прием 3-4 раза в сутки, разовая доза у детей (количество капель) равна возрасту в годах), пустырника (Tinctura Leonuri – настойка на 70° спирте (1:5) во флаконе 50 мл, принимать по 30-40 капель 3-4 раза в сутки), пиона (Tinctura Paeoniae apomalaе (уклоняющегося) во флаконе 25 мл, принимать взрослым и детям с 12 лет за 10-15 минут до еды от 30-40 капель до 1 чайной ложки настойки 2-3 раза в день, курс 25-30 дней [9].

Важнейшим этапом комплексного лечения является местная терапия. В первую очередь, это санация хронических очагов инфекции в полости рта, устранение травмирующих факторов, использование анальгезирующих (образование афтозных элементов сопровождается выраженной болевой реакцией, что нарушает качество жизни пациента [15], бактерицидных, противовоспалительных, эпителизирующих, (кератопластических – на основе коллагена [17], в частности,) средств и препаратов, обладающих пролонгированным терапевтическим действием [3, 5, 7, 14, 17, 19, 20, 22]. При легком течении ХРАС (10 K12.0) (фибринозная, некротическая форма (классические афты Микулича) показано только местное лечение (рис. 1).

Среднетяжелая форма ХРАС требует назначения и общей терапии. При тяжелом течении заболевания (рубцующаяся (афты Сеттона (рис. 2)) и деформирующая формы) пациента необходимо госпитализировать в стационар.

В качестве примера лечения ХРАС можно применить следующую схему [9]:

- кетотифен по 1 мг 1 раз в день, курс 7-10 дней,
- аскорутин по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 дней,
- витамин В6 по 0,002 г 3 раза в сутки после еды, курс 14 дней,
- мексаформ по 1 таблетке 3 раза в день в течение



**Рис. 1. а) Яч-ов И.П., 47 лет.
Диагноз: ХРАС, фибринозная форма, легкое течение**



б) С-вич А.А., 23 года.



Рис. 2. а) Ас-ова Д.Ш., 16 лет

Диагноз: ХРАС, фибринозная форма, рубцующаяся форма (афты Сеттона), тяжелое течение



б) С-ра Б.Р., 33 год

ние 7- 10 дней или

- полиоксидоний по 1 таблетке 2 раза в день, курс 14 дней или
- имудон по 1 таблетке 6 раз в день в течение 10 дней.

Особое место занимает физиотерапия, которая способствует повышению адаптивных и резервных возможностей организма. Как правило, физиотерапевтические технологии – это не самостоятельный метод лечения, а часть целого комплекса, как лечебных, так и профилактических мероприятий. Необходимо учитывать наличие у пациентов абсолютных и относительных противопоказаний к ее применению. В практическом здравоохранении уже довольно длительный период времени успешно применяются различные методы и схемы физиотерапевтического лечения. К ним относятся: дарсонвализация, УФО, ГБО-терапия, оксид-азот-терапия, аэроионный массаж, использование низких температур, рефлексотерапия, ультрафонофорез, применение сероводородных орошений устройством для гидромассажа десен, гипербарической оксигенации, гирудотерапии, фото- и фонофореза, криотера-

пии [7, 18].

Одним из эффективных и широко применяемых физиотерапевтических методов в медицине и в стоматологии, в частности, является лазерная и магнитолазерная терапия [5, 6, 7, 22, 29]. Под влиянием лазерных технологий увеличивается активность противовоспалительных факторов защиты организма, уменьшается выраженность клинических проявлений, возрастает скорость заживления афтозных поражений на слизистой оболочке рта. Для повышения эффективности лазеротерапии в лечении пациентов с рецидивирующими афтами рта ее используют в сочетании с фармакологическими средствами — фотофорез лекарственных средств с оксолиновой, метилурациловой, гепариновой, оксизоновой или тетрациклиновой мазями. В настоящее время целесообразно применение диодных лазеров. При экспериментально-клиническом исследовании было отмечено, что эффективность лазерной терапии сравнима с медикаментозной, а комплексное физико-медикаментозное воздействие является взаимодополняющим и потенцирующим методом [8, 10].

Особое место в лечении рецидивирующих афт полости рта у пациентов с наличием заболеваний ЖКТ занимает диетотерапия: необходимо исключить из рациона питания раздражающую – горячую, кислую, соленую, острую, пряную, грубую пищу, крепкие спиртные напитки и курение [24].

Для достижения стойкой ремиссии рецидивирующих афт полости рта необходимо систематически повторять курсы противорецидивной и поддерживающей терапии.

Заключение

Не существует единого способа и метода лечения рецидивирующих афт полости рта, приводящего к стойкой и необратимой ремиссии, в том числе и у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Описанные ранее методы комплексной терапии способствуют снижению тяжести течения данной патологии, пролонгированию сроков ремиссии, увеличению скорости эпителизации афтозных элементов и уменьшению их числа и размеров. Насущно необходима разработка системы диспансеризации пациентов с заболеваниями ЖКТ, что позволит активно выявлять патологию СОР, проводить лечебно-профилактические мероприятия, направленные на их систематическое наблюдение, а результат приведет к повышению качества жизни больных.

Литература

1. Аббасова, Д. Б. Современный подход к лечению хронического рецидивирующего афтозного стоматита у подростков / Д. Б. Аббасова, М. Т. Кодирова // Молодой ученый. — 2020. — № 6 (296). — С. 92-94.
2. Азимбаев, Н. М. Диагностика и методы лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита полости рта (обзор литературы) / Н. М. Азимбаев // Наука, образование и культура. — 2018. — № 8 (32). — С. 43-53.
3. Заболевания слизистой оболочки полости рта: учебное пособие для студентов пятого курса стоматологического факультета / Ф. Ю. Даурова, П. М. Макеева, О. С. Гилева [и др.]. — М., 2019. — 140 с.
4. Понов, В. В. Состояние местного иммунитета, свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты в слюне при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.21 / Понов Виктор Викторович. — М., 2008. — 27 с.
5. Использование нанотехнологического геля «Vivax Dent» и КВЧ-терапии в лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / С. Ю. Косюга, В. Ю. Клемина, В. П. Ашкинази // Научный посыл высшей школы — реальные достижения практического здравоохранения: сборник научных трудов, посвященный 30-летию стоматологического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета / Под общей редакцией О. А. Успенской, А. В. Кочубейник; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министрства здравоохранения Российской Федерации. — Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2018. — С. 778-782.
6. Клемина, В. Ю. Клинико-лабораторное обоснование использования нанотехнологического противовоспалительного геля и КВЧ-терапии в комплексном лечении рецидивирующего афтозного стоматита. Автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.14 / Клемина Валерия Юрьевна. — Н. Новгород, 2015. — 22 с.
7. Клинические рекомендации (протокол лечения) хронический рецидивирующий афтозный стоматит / Е. А. Волков, В. Г. Бутова, Т. П. Позднякова, П. П. Дзугаева // Российский стоматологический журнал. — 2014. — № 5. — С. 35-49.
8. Клиническое применение нового лазерного устройства в стоматологической практике / Э. А. Базикян, А. А. Чунихин, Н. В. Сырников [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2020. — № 4. — С. 6-10.
9. Лекарственные средства в стоматологии / П. К. Луцкая, В. Ю. Мартос — М.: Мед. лит., 2013. — 384с.:ил.

10. Любимирский, Г. Б. Диодный лазер, или Инструкция к успеху в терапевтической стоматологии: практическое руководство / Г. Б. Любимирский. — Владимир: Изд-во Транзит-ИКС, 2020. — 272 с.
11. Максимова, О. П. Роль препарата «Халисал» в комплексном лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта / О. П. Максимова // Клиническая стоматология. — 2018. — № 2 (86). — С. 46-49.
12. Маслак, Е. Е. Результаты применения алгоритма для обследования, лечения и реабилитации стоматологических пациентов с каморбидной патологией / Е. Е. Маслак, В. Н. Наумова // Dental Forum. — 2020. — № 2 (77). — С. 39-43.
13. Междисциплинарное взаимодействие при диагностике и лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей с различной стоматологической патологией / А. А. Скакодуб, А. А. Мамедов, Ю. А. Козлитина // «Современная стоматология: от традиций к инновациям» по материалам международной научно-практической конференции: сб. ст. / Под редакцией М. Н. Калинин, Б. Н. Давыдова, О. А. Гавриловой, П. А. Жмакина, К. Б. Баканова. Тверь, 2018. — С. 350-352.
14. Никитина Е. А. Традиционные методики терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита (обзор литературы) / Е. А. Никитина, Э. Г. Борисова // Проблемы стоматологии. 2021. — Т. 17, № 1. — С. 26-31.
15. Нозогенные депрессии у пациентов с патологией слизистой полости рта / К. Г. Караков, Т. Н. Власова, А. В. Осаян [и др.] // Проблемы стоматологии. — 2019. — Т. 15, № 4. — С. 50-54.
16. Опыт использования коллагеновых фитопластин при лечении афтозных поражений слизистой оболочки рта / А. В. Тимошин [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. — 2018. — Т. 20, № 11. — С. 49-52.
17. Опыт применения препаратов на основе коллагена в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / О. А. Успенская, Н. В. Тиунова, А. А. Тимошенко [и др.] // Медицинский алфавит. — 2019. — Т. 2, № 11 (386). — С. 43-45, 94.
18. Попова, А. Н. Лазеротерапия при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта / А. Н. Попова, С. В. Крайнов // Colloquium-Journal. — 2018. — № 11-2 (22). — С. 57-58.
19. Рахова, В. Н. Применение минералов при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / В. Н. Рахова, Н. С. Оксас // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 11-5. — С. 95-97.
20. Решение проблемы лечения нейтропенических афт слизистой оболочки полости рта / К. Г. Караков, Э. Э. Хачатурян, Т. Н. Власова [и др.] // Проблемы стоматологии. — 2018. — Т. 14, № 4. — С. 19-23.
21. Романенко П. Г., Халилова А. С., Полицук О. Ю., Крючков Д. Ю., Давыдова А. А., Крючкова О. Н. Изменения слюны у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (обзор литературы). Крымский терапевтический журнал. 2023;4: 25-29.
22. Совершенствование методов лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у маломобильных пациентов / А. А. Баитовой, М. В. Козлова, Е. А. Горбатова [и др.] // Институт стоматологии. — 2019. — № 2 (83). — С. 70-73.
23. Современные подходы к лечению афтозного стоматита / С. А. Блашкова, Ю. В. Фазылова // «Актуальные вопросы детской стоматологии». Материалы 2-ой Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Сайфуллиной Халимы Мужлисовны: Сборник научных статей. Казань, 18 января 2019 г. / Под общей редакцией Салеева Р. А. — Казань: КГМУ, 2019. — С. 28-33.
24. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / К. А. Керимов, О. М. Субботина, А. С. Рахметова [и др.] // Университетская медицина Урала. — 2019. — Т. 5, № 2 (17). — С. 92-94.
25. Стоматологическая помощь пациентам с сопутствующими заболеваниями / Л. А. Аксамит, Е. Н. Анисимова, Н. Ю. Анисимова [и др.] — Москва, 2020. — 287с.
26. Modern aspects of etiopathogenesis, clinics and treatment of pathology mucous membrane of mouth in patients with gastrointestinal tract diseases / I. Usmanova, Z. Hismatullina, Y. Granot [et al.] // Actual Problems in Dentistry. — 2020. — Vol. 16, № 2. — P. 5-10.
27. Янушевич О. О. Терапевтическая стоматология. Учебник: 3-е издание, переработанное и дополненное / О. О. Янушевич [и др.] — М.: ГЭОТАРМедиа. — 2016. — 760 с.
28. Associative and initiative connections of the pathogenic and opportunistic microflora in the development of inflammatory diseases of the oral mucosa in young people / I. N. Usmanova, L. P. Gerasimova, M. M. Tugunov [et al.] // J. Pharm. Sci. Res. — 2018. — Vol. 10, № 2. — P. 243-254.
29. Photobiomodulation Therapy for the Management of Recurrent Aphthous stomatitis in Children: Clinical Effectiveness and Parental Satisfaction / E. Bardellini, F. Veneri, F. Amadori [et al.] // Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal. — 2020. — Vol. 25, № 4. — P. e549 — e553

Приверженность населения России к вакцинации туберкулеза

М.М. Юсупалиева, Н.И. Яворская, А.В. Филоненко

Adherence of the russian population to tuberculosis vaccination

M.M. Yusupalieva, N.I. Yavorskaya, A.V. Filonenko

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь; ГБУЗ РК «Крымский Республиканский Клинический Центр Фтизиатрии и Пульмонологии», г. Симферополь

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость, вакцина бцж, вакцины-кандидаты, эффективность, субштаммы, вакцинация, вакцинопрофилактика, безопасность

Резюме

Приверженность населения России к вакцинации туберкулеза

М.М. Юсупалиева, Н.И. Яворская, А.В. Филоненко

В данной обзорной статье рассматриваются вопросы приверженности к вакцинации БЦЖ, пользы её использования, и усовершенствования вакцины. Туберкулёз представляет собой серьезную проблему для здравоохранения. На заболеваемость туберкулёзом влияет ряд социальных факторов: неблагоприятное материальное состояние, недостаточное питание, скученность в помещениях, где живёт ребёнок, и контакты с больными туберкулёзом взрослыми. Болеют социально благополучные люди и нередко туберкулёз выявляют у пожилых людей. Большая часть населения мира, и более 50% населения РФ, привержены к вакцинации БЦЖ. Польза вакцинации заключается в том, что БЦЖ спасает от наиболее тяжёлых форм туберкулёза, от инфицирования микобактерией туберкулеза она не защищает, но защищает от смертельных и инвалидизирующих форм. Приверженность к вакцинации БЦЖ, а также внедрение и применение новых эффективных вакцин является основополагающим звеном в профилактике туберкулеза. Спустя почти столетие после разработки вакцины БЦЖ мы имеем большое количество потенциальных вакцин-кандидатов, которые находятся уже на стадиях клинических испытаний, что является важным звеном в усилиях по разработке новых эффективных противотуберкулезных вакцин с защитным ответом, как в неонатальном периоде, так и у взрослых. С появлением вакцин-кандидатов и стратегий ревакцинации БЦЖ, есть надежда на разработку вакцины, обеспечивающей защиту взрослых и обладающей долговременной иммунной памятью. Туберкулёз представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, поэтому внедрение скринингов и тестирования на туберкулез в учреждениях общей лечебной сети, в особенности в тех, которые направлены на лечение населения из группы риска по заболеваемости туберкулезом является важным звеном в профилактике и борьбе с туберкулезом как на этапе инфицирования, так и на этапе заболевания.

Юсупалиева Муясар Мансуровна – профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, 1717pul@gmail.com

Яворская Нина Ивановна – главный внештатный детский специалист фтизиатр Министерства Здравоохранения Республики Крым ГБУЗ РК «Крымский Республиканский Клинический Центр Фтизиатрии и Пульмонологии», yavorskaya-n28@mail.ru

Филоненко Анастасия Владимировна – врач-фтизиатр детский ГБУЗ РК «Крымский Республиканский Клинический Центр Фтизиатрии и Пульмонологии» Симферопольский противотуберкулезный диспансер амбулаторное отделение № 2 для обслуживания детского населения г.Симферополя и Респ. Крым, filonenko.anastasiya94@mail.ru

Adherence of the Russian population to tuberculosis vaccination

M.M. Yusupalieva, N.I. Yavorskaya, A.V. Filonenko

This review article examines the issues of adherence to BCG vaccination, the benefits of its use, and vaccine improvement. Tuberculosis is a serious health problem. The incidence of tuberculosis is influenced by a number of social factors: poor financial situation, poor nutrition, overcrowding in the premises where a child lives, and contacts with adults with tuberculosis. Socially advantaged people are sick and tuberculosis is often detected in the elderly. The majority of the world's population, and more than 50% of the population of the Russian Federation, are committed to BCG vaccination. The benefit of vaccination is that BCG saves from the most severe forms of tuberculosis; it does not protect against infection with *Mycobacterium tuberculosis*, but it protects against fatal and disabling forms. Adherence to BCG vaccination, as well as the introduction and use of new effective vaccines, is a fundamental link in the prevention of tuberculosis. Almost a century after the development of the BCG vaccine, we have a large number of potential vaccine candidates already in clinical trials, which is an important link in the effort to develop new effective TB vaccines with a protective response in both the neonatal period and adults. With the advent of candidate vaccines and BCG revaccination strategies, there is hope for the development of a vaccine that provides protection in adults and has long-term immune memory. TB is a major public health problem, so the implementation of TB screening and testing in general health care facilities, especially those aimed at treating populations at risk for TB, is an important link in the prevention and control of TB at both the infection and disease stages.

Key words: tuberculosis, morbidity, BCG vaccine, candidate vaccines, efficiency, substrains, vaccination, vaccinal prophylaxis, safety.

Заболееваемость и смертность от туберкулеза в России

Туберкулез – это инфекционное заболевание, вызванное бактериями туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*), которое характеризуется образованием специфических гранул в различных органах и тканях. Разнообразные клинические проявления этого заболевания объясняются его последствиями.

Сегодня высокая распространенность и смертность от туберкулеза являются актуальными проблемами для всего мирового сообщества. Важность этой проблемы связана с глобальным характером распространения заболевания и его негативными последствиями для общественного здоровья. Главной особенностью туберкулеза является то, что во многих случаях заболевание протекает без выраженных симптомов, это усложняет диагностику и контроль за распространением инфекции.

По данным директора НМИЦ фтизиопульмонологии, главного внештатного специалиста-фтизиатра Минздрава, д.м.н., профессора Васильевой Ирины Анатольевны, Россия в 2021 году выбыла из списка 30 стран ВОЗ с высоким бременем туберкулеза. За 10 лет заболеваемость туберкулезом снизилась в 2 раза, а смертность в 3 раза. Но в России сохраняется сложная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости туберкулезом. Из-за пандемии COVID-19, ситуация в мире по туберкулезу ухудшилась. «Для развития туберкулеза ковид и постковид может послужить толчком. Мы удержали ситуацию с туберкулезом под контролем во время пандемии. Но сейчас, если не примем в скором времени экстренные меры, то все наши усилия окажутся бесполезными», — предупредила И.В.Васильева [1].

Динамика основных показателей по туберкулезу в России в виде снижения показателя заболеваемости туберкулезом во всех возрастных группах, говорит о стабилизации эпидемической ситуации, с тенденцией к ее улучшению.

За 10 лет в Республике Крым (с 2013 по 2022 г.) показатели заболеваемости по туберкулезу: всего населения снизились – с 76,3 до 36,3 на 100 тыс. населения (на 52,4%); детей 0-14 лет – с 12,3 до 9,6 на 100 тыс. детей (на 22%); подростков (15-17 лет) – с 30,5 до 15,3 на 100 тыс. детей (на 49,8%).

Доля больных с деструкцией среди новых случаев туберкулезом в Республике Крым составляла в 2023 году 20,3% (в 2022 году — 16,5%), прирост + 23% (в соответствии с рис. 1).

Рост в 2023 году в Республике Крым показателя заболеваемости детского населения от 0-14 лет на 20,8% связан с выявлением туберкулеза у детей и подростков из числа жителей новых регионов Российской Федерации (28,2% – дети из Херсонской и Запорожской областей), диагноз которым выставлен на ЦВКК в ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии» (стационарное лечение данные дети получают там же).

Показатель заболеваемости туберкулезом постоянного детского населения, из числа жителей Республики Крым, за 2023 год снизился на 13,9%.

В возрастной структуре заболевших активной формой туберкулеза в РК преобладают дети от 0-14 лет (в соответствии с рис.2), но среди детей 0-4 года преобладающее число не привитых БЦЖ детей. В 2018 году – 67% детей из заболевших не привитых БЦЖ от 0- 4 лет; в 2019-50%; в 2020-100%; 2021

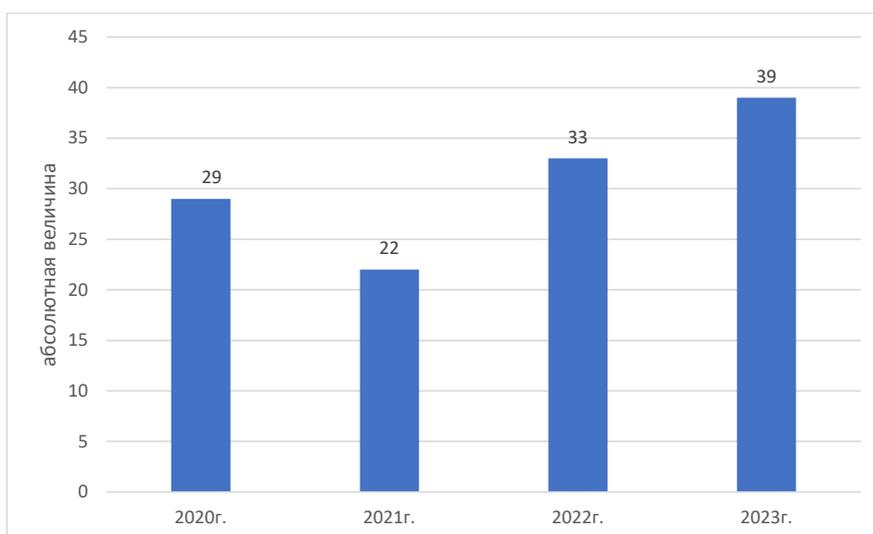


Рис. 1. Заболеваемость детей 0-14 лет в РК за 2020- 2023г

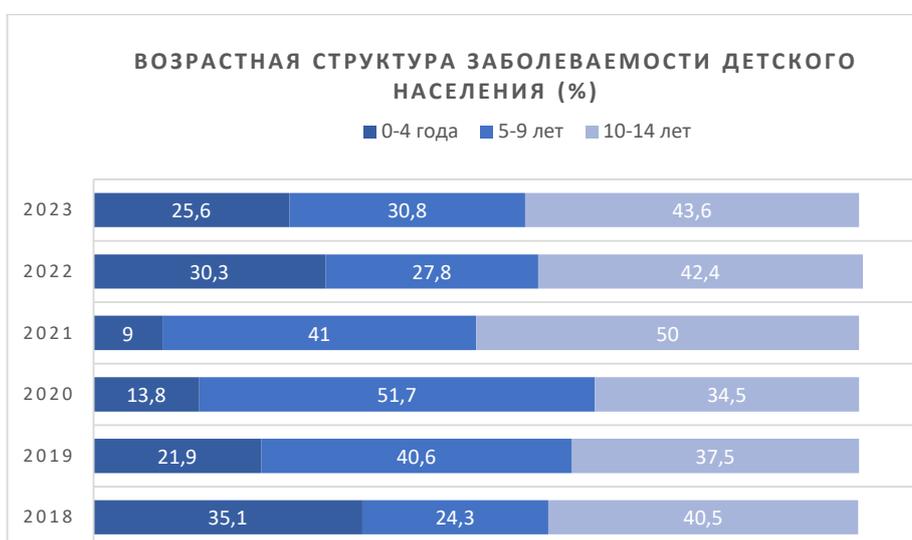


Рис. 2. Возрастная структура заболеваемости детского населения Республики Крым

году – 100%; в 2022 году – 80%; в 2023 году – 60% из заболевших. Таким образом, из статистических данных видна связь заболеваемости туберкулезом детей первых 3-4 лет жизни и вакцинации детей против туберкулеза вакциной БЦЖ.

Профилактические осмотры на туберкулез

В Республике Крым с 2014 года основным скрининговым методом обследования детей от 8 до 14 лет и подростков, является внутрикожная диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДСТ). Для детей в возрасте от 0-7 лет используется проба Манту.

Охват профилактическими осмотрами на туберкулез детей (0-14) лет на 2023 год в Республике Крым с помощью иммунодиагностики вырос на 1,5% в сравнении с 2022 годом и составил 87,8% от годового плана. Итого охвачено иммунодиагностикой 280606 детей.

Всего на 2023 год в Республике Крым заплани-

рованы профилактические осмотры 319 620 детей 1-14 лет; охват составил – 281 416 человек, то есть 88,0%. Охват профилактическими осмотрами в РК представлен на рис. 3.

Основными причинами снижения заболеваемости в РК за последние 10 лет стали хорошая приверженность в вакцинации, в частности ослабленной вакциной БЦЖ-М, приводящей к меньшей вероятности осложнений, а также проведение диспансеризации, профилактических осмотров и своевременное предоставление медицинской помощи заболевшим.

История вакцинации

Значимым этапом в развитии фтизиатрии стало изобретение противотуберкулезной вакцины БЦЖ (Mycobacterium bovis BCG) А.Кальметтом (1863-1933) и К.Гереном (1872-1961). Полученная из ми-

кобактерий бычьего типа вакцина БЦЖ была впервые введена новорожденным в 1921 году, и уже к 1924 году было проведено 664 вакцинации с доказанной эффективностью.

Культивирование вакцины БЦЖ в лабораториях других стран проводилось на специальных средах в соответствии со своими собственными правилами. Это привело не только к разделению штаммов вакцины БЦЖ на три группы в зависимости от даты их получения (с 1924 по 1931 год), но и к дополнительному классифицированию дочерних штаммов на две основные категории: БЦЖ Tokyo, Moreau, Russia, Sweden, которые секретируют значительное количество МРВ70 гена, содержат 2 копии IS6110 инсерции сиквенса, гены МРВ64 и methoxumycolate, и субштаммы БЦЖ Paster, Copenhagen, Glaxo, Tice, которые секретируют небольшое количество МРВ70, содержат 1 инсерционную копию IS6110 и не имеют МРВ64 и methoxumycolate генов [2].

Геномный анализ, сравнивающий БЦЖ с вирулентными *M. bovis*, показал потерю БЦЖ более 100 генов. Это генетическое различие, вероятно, обусловлено различиями в фенотипе и иммунологии, что некоторые ученые рассматривают как возможное объяснение изменчивости в эффективности БЦЖ.

В 1942 г. был издан закон об обязательной вакцинации новорожденных в городских родильных домах (Приказ НКЗ № 448 от 31 августа 1942 г.), а к 1953 г. – новорожденных сельских местностей и не инфицированных туберкулезом детей дошкольного возраста и учащихся (Постановление Совета Министров СССР № 3989 от 25 октября 1948 г. и приказы МЗ СССР № 676 от 12 ноября 1948 г. и № 584 от 3 июля 1952 г.) [5]. В СССР изначально вакцину применяли в жидком виде энтерально, однако ее срок годности был ограничен, и составлял всего 2 недели. С годами метод введения был заменен на кожный метод, который использовали до 1962 г. Впоследствии была разработана сухая вакцина (лиофилизат) БЦЖ. В результате осуществлен переход на внутрикожное введение «сухой вакцины БЦЖ», которая используется в определенной модификации до настоящего времени.

В настоящее время в России проводится массовая вакцинация новорожденных против туберкулеза двумя препаратами: вакциной туберкулезной (БЦЖ) и вакциной туберкулезной для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М). Эти вакцины являются живыми микобактериями вакцинного штамма VCG-1, лиофилизированные в 1,5% растворе глутамината натрия. Вакцина БЦЖ-М, в отличие от обычной вакцины, содержит уменьшенное вдвое весовое количество микобактерий БЦЖ за счет убитых клеток, что делает ее особо показанной для щадящей иммунизации детей и вакцинации новорожденных в регионах Российской Федерации с показателями заболеваемости, не превышающими 80 на 100000 населения. [3]. Охват вакцинацией БЦЖ в России достигает 97% в некоторых регионах, что

свидетельствует об успешности этой профилактической меры.

Вакцинопрофилактика во всем мире

В настоящее время, в странах, направляющих свои отчеты в ВОЗ, наиболее часто для вакцинации используются российский штамм «Москва-368», болгарский субштамм «София SL222» и штамм «Токио 172-1» [6]. На 2018 г. в мире существовало 22 производителя вакцины БЦЖ, включая четыре в Индии и три в Китае. В России к основным заводам, выпускающим данные препараты, относятся ФГУП «НПО «Микроген» (Ставрополь) и «Медгамал» НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (Москва).

Ранее в 33 странах проводилась ревакцинация против туберкулеза, однако большинство из них отменили данную меру и сейчас применяют БЦЖ однократно. На 2016 год ревакцинация была сохранена лишь в шести странах: Болгария, Казахстан, Россия, Таджикистан, Туркменистан и Украина.

Данные за 2017 год из 169 стран показывают, что глобальный охват вакцинацией БЦЖ составил 90%; при этом во всех регионах ВОЗ он в среднем превышал 86% [4]. Во многих случаях вакцинация БЦЖ производится не сразу после рождения, а откладывается на первые несколько недель жизни. В некоторых странах БЦЖ вводят одновременно с первой дозой вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша в возрасте шести недель или позже.

Европейские страны, которые принимают массовую вакцинацию новорожденных в настоящее время: Азербайджан, Беларусь, Болгария, Великобритания, Венгрия, Латвия, Литва, Польша, Россия, Румыния, Словакия, Эстония, Молдова, Украина.

Европейские страны, которые отказались от массовой вакцинации БЦЖ новорожденных: Австрия, Андорра, Бельгия, Германия, Греция, Дания, Испания, Италия, Кипр, Люксембург, Мальта, Нидерланды, Норвегия, Словения, Франция, Чехия, Швеция.

В США рассматривают вакцину БЦЖ только для этих групп:

- Дети с высоким риском развития туберкулеза – это дети, которые не могут лечиться от туберкулеза и которые живут со взрослыми, у которых нелеченный, неэффективно леченный или лекарственно устойчивый туберкулез.
- Медицинские работники, работающие в учреждениях, где большое количество пациентов имеют лекарственно-устойчивый туберкулез и/или, где лечение туберкулеза не дало результатов [5].

В России первую вакцинацию проводят в роддоме на 3-7 сутки от рождения ребенка. Если по каким-либо причинам введение вакцины в роддоме не осуществлено, то это делается в поликлинике. Вторую вакцинацию дают детям в возрасте 7 лет. Полноценный иммунитет формируется в течение года.

Важным показателем эффективности вакцинации является образование рубчика после введения вакцины. Он полностью формируется к 9-12 месяцу. Несмотря на возможные осложнения, частота их проявления минимальна (0,1%) и в большинстве случаев иммунизация от туберкулеза предотвращает развитие тяжелых форм заболевания у детей. Осложнения проявляются в виде холодных абсцессов, поверхностных язв, БЦЖ-итов (региональный лимфаденит, остит, конъюнктивит), келоидных рубцов. Довольно редко развивается генерализованная БЦЖ-инфекция.

В Республике Крым в 2023 г охват вакцинацией – 86,9%. Данные по районам в РК приведены в рис. 4.

Усовершенствование вакцины

К началу нового тысячелетия были разработаны около 200 потенциальных кандидатов на замену туберкулезной вакцины, но большинство из них остановились на стадии доклинических исследований. Шестнадцать вакцин-кандидатов находятся на различных этапах клинических испытаний. Вакцины-кандидаты делятся на 4 основные группы: живые аттенуированные цельноклеточные вакцины, инактивированные цельноклеточные вакцины, адъювантные белковые субъединичные вакцины и вакцины с вирусным вектором.

Все вакцины-кандидаты можно разделить на группы, исходя из целей и возможностей их применения.

- Профилактические доконтактные вакцины. Эти вакцины вводят до первого контакта с *M. tuberculosis*, как правило, младенцам сразу после рождения. Это могут быть либо первичные вакцины, такие как *Mycobacterium bovis* BCG, либо бустерные (усиливающие) вакцины для последующего введения.

- Профилактические постконтактные вакцины. Эти вакцины предназначены для защиты иммунизированных БЦЖ подростков и взрослых с ЛТИ. Они могут усилить естественные реакции, вызванные инфекцией.

- Терапевтические вакцины. Эти вакцины вводят уже больным ТБ людям в дополнение к противотуберкулезным препаратам для предотвращения рецидива заболевания после успешного лечения [24].

Живые аттенуированные цельноклеточные вакцины

Живые аттенуированные цельноклеточные вакцины, изначально предназначенные в качестве профилактических доконтактных вакцин для замены прививки БЦЖ у новорожденных, на данный момент также оцениваются в качестве постконтактных вакцин для взрослых с целью предотвращения рецидивов туберкулеза. Примерами таких вакцин являются VPM1002 – рекомбинантная вакцина БЦЖ (рБЦЖ), и MТВVAC – живая аттенуированная вакци-

на *M. tuberculosis*.

В вакцине VPM1002 ген уреазы С заменен геном листеролизина О из *Listeria monocytogenes*, что позволяет рБЦЖ избегать лизосомы макрофагов, аналогично инфекции *M. tuberculosis*. Вакцина VPM1002 показала повышенную иммуногенность, эффективность и безопасность в доклинических исследованиях [6].

MTBVAC также использовалась в качестве вектора для создания двойной вакцины против ТБ-ВИЧ, известной как MТВVAC.HIVA2аихо. Рекомбинантный штамм был сконструирован путем встраивания иммуногена HIVA в родительский штамм MТВVAC. Исследование показало повышенный профиль безопасности MТВVAC.HIVA2аихо, по сравнению с БЦЖ и MТВVAC, что облегчает лечение лиц с ослабленным иммунитетом [25].

Для создания MТВVAC были внесены две независимые стабильные генетические делеции в генах *rhoP* и *fadD26*, кодирующие два ключевых фактора вирулентности *M. tuberculosis* [7]. Эта вакцина успешно продемонстрировала свою безопасность и эффективность по сравнению с БЦЖ.

Инактивированные цельноклеточные вакцины

В инактивированных вакцинах используются цельные инактивированные микобактерии или их расщепленные фрагменты, для индукции иммунного ответа против различных антигенов *M. tuberculosis*. Данные вакцины были разработаны как для доэкспозиционной, так и для постэкспозиционной стратегии [8].

Вакцина RUTI производится из клеточной стенки *M. tuberculosis* в липосомной суспензии, и в настоящее время предлагается в качестве терапевтической вакцины для сочетания с обычной антибиотикотерапией [9]. Она продемонстрировала значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ против антигенов, экспрессируемых активно растущими и латентными микобактериями, что позволяет использовать ее в качестве терапевтической вакцины для сокращения продолжительности медикаментозного лечения пациентов с активным туберкулезом и при ЛТИ [24, 26].

Вакцины MIP и DAR-901 содержат инактивированные организмы, принадлежащие к непатогенным и экологическим видам микобактерий. Разработка этих вакцин основана на предположении, что антигены, общие для *M. tuberculosis* и этих сапрофитных микобактерий, способствуют развитию защитного иммунитета [14]. Вакцина DAR-901, полученная из *Mycobacterium obuense*, завершила исследования IIb фазы как бустерная вакцина для профилактики туберкулеза у подростков в Танзании [10]. Вакцина MIP содержит убитую путем нагревания *Mycobacterium indicus pranii*, которая является непатогенной микобактерией, тесно связанной с *Mycobacterium avium* [11].



Рис.3. Охват профилактическими осмотрами в РК детей 0-14 лет в 2023 году.



Рис. 4. Охват вакцинацией по районам Республики Крым на 2023 г.

Адъювантные белковые субъединичные вакцины

Субъединичные вакцины-кандидаты содержат очищенные части патогена (белок, либо полисахарид), вызывающие иммунный ответ у хозяина, и производятся с использованием технологий рекомбинантной ДНК [12]. В настоящее время субъединичные вакцины против ТБ, которые проходят клинические исследования, включают 5 кандидатов [13]. Среди них H56:IC31 представляет собой вакцину с адъювантом, содержащую 3 антигена *M. tuberculosis* – Ag85B, ESAT-6 и Rv2660c, и адъювант IC31 в качестве агониста TLR-9 (Toll-подобный рецептор 9). Исследования I фазы показали, что вакцинация H56:IC31 безопасна и иммуногенна у взрослых, вакцинированных БЦЖ, с инфекцией или без нее [14].

Вакцина ID93 содержит 4 разных антигена *M. tuberculosis*, которые включают 2 белка внешней мембраны, Rv1813 и Rv2608, и 2 секретиреуемых белка Rv3619 и Rv3620, принадлежащих к семейству ESAT-6. За последние полвека было проведено множество исследований вакцины ID93 + GLA-SE для оценки ее иммуногенности у здоровых взрослых, вакцинированных БЦЖ [15]. Эта вакцина была оценена в исследовании II фазы для предотвращения рецидива у неинфицированных ВИЧ пациентов, у которых был диагностирован лекарственно-чувствительный ТБ легких [18].

Вакцина M72/AS01E состоит из рекомбинантного слитого белка, полученного из 2 антигенов *M. tuberculosis* (Mtb32A и Mtb39A), в сочетании с адъювантной системой AS01. Исследования II фазы показали, что эта вакцина обеспечивает 54% защиту от

активного легочного заболевания без каких-либо проблем с безопасностью [16].

Вакцина AEC/BC02 состоит из рекомбинантного антигена Ag85B, слитого белка ESAT-6-CFP-10 и комплексной адъювантной системы BC02. Эта вакцина также продемонстрировала хороший защитный эффект на модели ЛТИ у морских свинок, снижая степень жизнеспособной бактериальной нагрузки в селезенке и легких [17]. Также было доказано, что AEC/BC02 оказывает терапевтическое действие после химиотерапии изониазидом и рифапентином [18].

Наконец, GamTBvac представляет собой новую бустерную вакцину, которая содержит антигены Ag85A и ESAT-6-CFP-10 вместе с адъювантом CpG ODN. Это самая совершенная противотуберкулезная субъединичная вакцина, которая в настоящее время проходит исследования III фазы [19]. На людях прошли испытания I и II фазы российской рекомбинантной субъединичной противотуберкулезной вакцины-кандидата. Вакцина содержит лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, вводится подкожно двукратно (в половинной дозе – по 0,5 мл) с интервалом 8 недель. Безопасность и иммуногенность GamTBvac определяли на здоровых добровольцах, ранее вакцинированных БЦЖ. Наблюдения за участниками клинического исследования в обеих фазах не превышали 5 месяцев, что не позволяет оценить эффект пролонгированной защиты в результате вакцинации [24].

Вакцины с вирусным вектором

Вакцина MVA представляет собой рекомбинантный модифицированный вирус коровьей оспы с дефицитом репликации, который позволяет встраивать большие иммуногенные последовательности размером до 10 тыс. пар нуклеотидов и эффективно индуцирует специфические Т-клеточные ответы. Исследование показало, что вакцина безопасна, но не может повысить эффективность БЦЖ [20].

Вакцина Ad5 Ag85A представляет собой рекомбинантный вектор аденовируса человека с дефицитом репликации (Ad5 – аденовирус 5-го типа), экспрессирующий антиген Ag85A. Доклинические исследования показали, что Ad5 Ag85A дает заметно улучшенную защиту по сравнению с БЦЖ и подходит для иммунизации респираторным путем [21].

В других вакцинах с вирусным вектором в клинических исследованиях используется векторная платформа гриппа А для введения через слизистую оболочку. Вакцина TB/FLU-01L основана на аттенуированном вирусе гриппа с дефицитом репликации, экспрессирующем микобактериальный антиген ESAT-6, тогда как для TB/FLU-04L вирусный вектор был разработан для экспрессии Ag85A и ESAT-6. Исследования фазы показали, что эти вакцины-кандидаты, вводимые интраназально или сублингвально, безопасны и иммуногенны у здоровых взрослых, вакцинированных БЦЖ.

В октябре 2014 г. на 46-й ежегодной Всемирной

конференции Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких Stefan Kaufmann представил развернутый доклад, в котором продемонстрировал возможность появления туберкулезной вакцины к 2025 г. и снижение заболеваемости туберкулеза не ранее 2035 г. (в более ранних высказываниях этого исследователя – 2050 г.). Это подтверждает, что в ближайшие годы человечество не может рассчитывать на препарат, который мог бы заменить вакцину БЦЖ, если даже он будет успешным. Поэтому, усилия исследователей должны быть направлены также на усовершенствование вакцины БЦЖ с целью повышения ее защитного действия и снижения побочного действия.

Спустя почти столетие после разработки вакцины БЦЖ мы имеем большое количество потенциальных вакцин-кандидатов, которые находятся уже на стадиях клинических испытаний. Недавние успешные клинические испытания являются важной вехой в усилиях по разработке новых эффективных противотуберкулезных вакцин с защитным ответом, как в неонатальном периоде, так и у взрослых. С успехом различных субъединичных вакцин и стратегий ревакцинации БЦЖ, есть надежда на разработку вакцины, обеспечивающей защиту взрослых и обладающей долговременной иммунной памятью [24]. Одной из основных проблем при разработке новой противотуберкулезной вакцины является понимание того, кого и когда следует вакцинировать. Вакцины до контакта с Mtb либо направлены на то, чтобы вызвать более сильный защитный иммунный ответ, чем БЦЖ, чтобы предотвратить заболевание, либо вызвать более быстрый ответ, чтобы инфекция не успела закрепиться. Стратегия постконтактной вакцинации направлена или на то, чтобы вызвать сильный и продолжительный ответ для предотвращения реактивации заболевания, или на ликвидацию латентной инфекции путем индукции стерилизующего иммунитета, чтобы бактерии не могли позже активироваться и вызвать активный туберкулез.

Ключевые тезисы ВОЗ по туберкулезу

26 сентября 2018 года прошло первое в истории совещание ООН по туберкулезу; национальные правительства обязались «предотвращать заболевания туберкулезом среди тех, кто в наибольшей степени подвержен такой опасности. Это предполагалось осуществлять за счет оперативного расширения возможностей тестирования на туберкулез с учетом ситуации на национальном уровне и проведения профилактического лечения с уделением особого внимания странам с неблагоприятной ситуацией. К 2022 г. как минимум 30 миллионов человек, включая 4 миллиона детей в возрасте до 5 лет, 20 миллионов людей, контактирующих с больными туберкулезом в пределах домохозяйств, и 6 миллионов людей, живущих с ВИЧ, прошли профи-

лактическое лечение. Для того чтобы охватить еще миллионы людей, разрабатывать новые вакцины и внедрять другие стратегии профилактики туберкулеза (в том числе в области предупреждения и контроля инфекций) и индивидуальные подходы, необходимо принимать меры по предотвращению распространения туберкулеза на рабочих местах, в школах, в транспорте, в местах лишения свободы и других местах коллективного проживания» [22].

В мае 2014 г. национальные правительства утвердили резолюцию Всемирной ассамблеи здравоохранения о стратегии по ликвидации туберкулеза, призванную остановить глобальную эпидемию туберкулеза. Её цели – снижение смертности от туберкулеза на 95% и снижение заболеваемости туберкулезом на 90% за период с 2015 по 2035 г. В стратегии также содержатся цели, предусматривающие предоставление профилактического лечения туберкулеза 90% всех нуждающихся до 2025 г. [22].

По данным ВОЗ, защитная эффективность БЦЖ против возникновения первичного туберкулезного комплекса и лимфаденита составляет 32%, туберкулеза костей – 39%, туберкулезного менингита – 50%, от диссеминированного туберкулеза – до 80%. По данным отечественных исследователей, защитный эффект вакцинации БЦЖ от туберкулезного менингита значительно выше. К началу XXI века в России регистрировали более 200 случаев туберкулезного менингита ежегодно, а в 2023 г. только 2 случая [23]. В Республике Крым за последние 5 лет зарегистрирован только 1 случай туберкулезного менингита у непривитого ребенка из группы риска.

Как известно, люди с первичным иммунодефицитом склонны к развитию тяжелых осложнений вакцинального происхождения.

Существует ряд противопоказаний, для применения Вакцины БЦЖ: недоношенные дети (масса тела при рождении менее 2500 г); острые заболевания (до окончания острых симптомов заболевания); иммунодефицитное состояние (первичное); злокачественные новообразования; генерализованная инфекция БЦЖ, выявленная у других детей в семье; ВИЧ-инфекция у матери, не получавшей трехэтапную профилактику; при назначении иммунодепрессантов и лучевой терапии вакцинацию проводят не ранее, чем через 6 месяцев после окончания лечения.

Противники вакцинации распространяют дезинформацию о вакцине БЦЖ. В частности: «БЦЖ вызывает туберкулёз и якобы во всех цивилизованных странах её отменили» В действительности, вакцинация БЦЖ применяется во всех без исключения странах, но по-разному, в зависимости от эпидемиологической обстановки в каждой стране. В странах с высокой заболеваемостью ревакцинируют детей старшего возраста с отрицательным туберкулиновым тестом.

Согласно статистике в РФ в 2021 году вакцинировали 79,1% новорожденных, в 2022 году – 79,4%.

В Республике Крым не вакцинированными БЦЖ

вакциной новорожденных 13,1%. По районам в РК информация приведена в рис.5.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует вакцинировать ребенка в период новорожденности или как можно раньше, если по каким-то причинам в регламентированный срок вакцинация не была проведена, так как туберкулез особенно опасен у детей раннего возраста. О пристальном внимании ВОЗ к вопросам противотуберкулезной вакцинации свидетельствует утверждение новых требований к вакцине БЦЖ в 2013 г. и первых международных референс-препаратов субштаммов БЦЖ, из которых готовится в основном туберкулезная вакцина в мире (Японский, Датский, Российский) [23]. Одной из основных функций вакцинации является создание эффективной и долгоживущей иммунной памяти для сокращения интервала между заражением и началом адаптивного иммунного ответа в месте заражения. Это необходимо для быстрого контроля за инфекцией [24].

При вакцинации против туберкулеза возможны различные осложнения, которые можно разделить на четыре категории согласно классификации, предложенной Международным союзом по борьбе с туберкулезом в 1984 году. Эти категории включают в себя: локальные поражения (подкожные инфильтраты, холодные абсцессы, язвы) и регионарные лимфадениты; персистирующая и диссеминированная БЦЖ инфекция без летального исхода (волчанка, оститы); диссеминированная БЦЖ-инфекция, генерализованное поражение с летальным исходом, выявляемое при врожденном иммунодефиците (это крайне редкие осложнения); пост-БЦЖ-синдром (узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпь и др.).

Настораживает угроза распространения туберкулёза вследствие внешней миграции, нарастания негативных тенденций в виде антипрививочного движения, неосведомленности родителей о необходимости своевременного применения вакцины БЦЖ, что приводит к увеличению заболеваемости детей первого года жизни. Статистические данные подтверждают важность вакцинации БЦЖ детей в неонатальный период, так как туберкулез особенно опасен у детей раннего возраста. На данный момент вакцинация БЦЖ спасает от наиболее тяжёлых форм туберкулёза (туберкулёзного менингита, диссеминированных форм). От инфицирования самой туберкулёзной палочкой она не защищает, но защищает от смертельных и инвалидизирующих форм.

Клинический случай

Клинический случай доказывает важность вакцинации БЦЖ у детей в неонатальный период, в особенности в социально-неблагополучных семьях:

Ребенок 2 месяца, от 6 беременности, 5 роды, родился весом 2040 г. На искусственном вскармливании, в весе прибавлял хорошо. После родоразрешения матери ребенка, рентгенологическое обследо-



Рис.5. Не вакцинированные БЦЖ в 2023 году дети по районам Республики Крым.

вание не проводилось.

БЦЖ не привит (ввиду отсутствия вакцины). Ранее на учете у фтизиатра не состоял, курсов ПХТ не получал, контакт с больными туберкулезом на момент обращения не установлен.

Мать ребенка обратилась к участковому педиатру с жалобами на затрудненное дыхание, редкое покашливание ребенка, ребенок госпитализирован в детское отделение областной больницы. Состояние при поступлении расценено как средней тяжести, объективно в легких дыхание жесткое, вдох удлинен, хрипов нет. При физической нагрузке (плаче) одышка умеренно выраженная.

РГ ОГК при поступлении: легочные поля неравномерной пневматизации, легочный рисунок усилен диффузно, обогащен. Отмечается очагово-сливная периваскулярная инфильтрация в прикорневой зоне с двух сторон. Левый корень расширен и не структурирован.

ОАК при поступлении (Hb 104 г/л; эритроциты 3,2 10¹²/л; лейкоциты 15,5 10⁹/л; СОЭ 12 мм/ч; эоз. 1%, п/я 2%; с/я 29%; лимф. 62%; мон. 6%); ОАМ (белок отр.; глюкоз отр.; эр. – 1-2 в п/зр; лейкоц 2-4 в п/зр). Экспресс тест на COVID 19 + грипп – отрицат; ПЦР зев, нос на вирусологию – отрицательный.

Выставлен диагноз: Внегоспитальная двусторонняя пневмония, среднетяжелое течение, бронхообструктивный синдром.

Ребенок находился в стационаре в течение 17 календарных дней, проводилась неспецифическая антибактериальная терапия (цефалоспорины 4 поколения – цефепим; цефалоспорины 3 поколения – цефтриаксон; макролиды – азитромицин; защ. Пенициллины – амоксициллин + клавулановая кислота); симптоматическая терапия: системные глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон), ГКС местного действия (будесонид), бронхолитики (ипратропия бромид, фенотерол), противогрибковые препараты (флутиказон).

В ходе рентген-обследования матери выявлены

патологические изменения в легких, госпитализирована в легочное отделение областного фтизиатрического центра с Диагнозом: Инфильтративный туберкулез правого легкого, фаза распада и обсеменения, МБТ + 1рхт. Ранее мать на учете у фтизиатра не состояла, контакт тесный, семейный.

Ребенку выполнена иммунодиагностика (впервые): проба Манту – папула 5 мм; ДСТ – отрицательный.

РГ ОГК контроль: легочные поля неравномерной пневматизации, на фоне слабо положительной динамики слева, справа в проекции верхней доли отмечается очагово-сливная периваскулярная инфильтрация в проекции базального сегмента, сосудисто-интерстициальный рисунок усилен диффузно, обогащен, петлито-ячеистой структуры, корни расширены с двух сторон.

Учитывая туб. контакт с матерью и слабopоложительную рентген- динамику, переведен в противотуберкулезный диспансер.

Объективно состояние средней степени тяжести, отмечаются проявления дыхательной недостаточности в виде бледности носогубного треугольника, одышки. Отмечается одышка при физ. нагрузке (во время приема пищи, плаче). Кожа бледная, сухая. Периферические л/у без особенностей. В легких дыхание жесткое, выслушиваются единичные сухие хрипы, больше в верхних отделах легких.

При КТ исследовании обнаружено: Справа в S3 и слева в S1-2, S3, S9, S10 определяются очагово-инфильтративные изменения средней интенсивности максимальными размерами до 15 мм. Верхние отделы средостения и корни легких расширены за счет гиперплазированных лимфоузлов. Связка артериального протока субтотально склерозирована. Просветы долевых бронхов умеренно сужены. Признаки туберкулеза верхнегрудных лимфоузлов (ВГЛУ) (туморозная форма) с обсеменением в оба легких.

Лабораторно: в мокроте МБТ не обнаружены бак-

териоскопически и методом ПЦР РВ.

ОАК: Нв 113 г/л; эритроциты 4,51 1012л; лейкоциты 9,41 109л; СОЭ 6 мм/ч; эоз 0%, п/я 7%; с/я 37%; лимф 35%; мон 6%, тромбоциты 546 109л.

Б/х анализ крови: общий билирубин 3,5 мкмоль/л; прямой билирубин 2,3 мкмоль/л; АЛАТ 21,9 у/л; АсАТ 26,1 у/л; ГГТ 50 у/л; креатинин 35 мкмоль/л; мочевины 1,9 ммоль/л; глюкоза 5,5 ммоль/л; ЩФ 319 у/л, тимоловая проба 1,9 ед; СРБ 1,42 мг/л.

Выставлен диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации (туморозная форма) с обсеменением в оба легких МБТ. Назначено лечение по 1 режиму химиотерапии.

В настоящий момент ребенок продолжает лечение на базе ГБУЗ РК «КРКЦФИП», отмечается положительная клинико-рентгенологическая динамика.

Данный клинический случай доказывает важность применения вакцины БЦЖ на 3-7 день жизни с целью остановки глобальной эпидемии туберкулеза, снижении заболеваемости туберкулезом и смертности от туберкулеза.

Выводы

Задача сегодняшнего дня – поставить борьбу с туберкулезом во главу угла при обеспечении готовности к ответным действиям, устранять факторы риска развития ТБ, учитывая социальные детерминанты, разрабатывать и внедрять стратегии информирования общественности. Необходимо повышать осведомленность населения о туберкулезе и способствовать раннему обращению за медицинской помощью. На данный момент большая часть населения мира, и более 50% населения РФ привержены к вакцинации БЦЖ. Польза вакцинации заключается в том, что БЦЖ спасает от наиболее тяжелых форм туберкулеза, от инфицирования микобактерией туберкулеза она не защищает. Важнейшей функцией вакцинации является создание эффективной и долгоживущей иммунной памяти для сокращения интервала между заражением и началом адаптивного иммунного ответа, это необходимо для быстрого контроля над инфекцией. Внедрение и применение эффективных вакцин, как только такие вакцины будут официально рекомендованы и доступны, является основополагающим звеном в профилактике туберкулеза [27]. Будущие противотуберкулезные вакцины должны быть безопаснее БЦЖ, в частности, для людей с ослабленным иммунитетом [26]. Туберкулез представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, поэтому необходимо интегрировать скрининг и тестирование на туберкулез в другие службы здравоохранения, особенно в те, которые направлены на лечение типичных сопутствующих заболеваний или на группы риска. Следует учитывать зависимость от местных эпидемиологических условий, заниматься поиском не выявленных людей с ТБ. Как известно, на заболеваемость туберкулезом влияют ряд социальных факторов, поэтому необходимо инвестировать в борьбу

с нищетой и искоренять связанные с туберкулезом стигматизацию и дискриминацию [27].

Литература

1. <https://medvestnik.ru/content/news/Glavnyi-fiziatr-Minzdrava-zayavila-ob-nbudshenii-situacii-s-tuberkulezom.html?ysclid=lub0zqulb7g72263782>
2. Gomes LH, Otto TD, Vasconcelos EA, et al. Genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* BCG Morean, the Brazilian vaccine strain against tuberculosis. *Bacteriol*. 2011; 193. doi: 10.1128/JB.05827-11
3. Митинская ЛА, ред. Туберкулез у детей. М.: Кудеснику; 2004. Севостьянова В.А. Аксёнова Е.М. Белюловский Т.А. Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей в России и других странах. [Mitinskaya LA, ed. *Tuberculosis in children*. М.: Кудесники; 2004. Sevostyanova V.A. Aksyonova E.M. Belilovskiy T.A. Vaccinoprophylaxis of tuberculosis in children in Russia and other countries.].
4. Севостьянова Т.А., Аксёнова В.А., Белюловский Е.М. Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей в России и других странах. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;2:75-9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-75-79 [Sevostyanova T.A., Aksyonova V.A., Belilovskiy E.M. Vaccinoprophylaxis of tuberculosis in children in Russia and other countries. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:75-9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-75-79].
5. Milstein J.B., Gibson J.J. Quality control of BCG vaccine by WHO. A review of factors that may affect vaccine effectiveness and safety. *Bull. World Health Org*. 1990; 88: 93-106.
6. Cotton MF, Madhi SA, Luabeya AK, Tameris M, Hesseling AC, Shenje J, Schoeman E, Hatherill M, Desai S, Kapse D, Brückner S, Koen A, Jose L, Moultrie A, Bhekha S, Walz G, Gutschmidt A, Kotze LA, Allies DL, Loxton AG, Shaligram U, Abraham M, Johnstone H, Grode L, Kaufmann SHE, Kulkarni PS. Safety and immunogenicity of VPM1002 versus BCG in South African newborn babies: a randomised, phase 2 non-inferiority double-blind controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2022 Oct;22(10). doi: 10.1016/S1473-3099(22)00222-5
7. Kaufmann SHE. Tuberculosis vaccines: time to think about the next generation. *Seminars in Immunology* 2013 Apr;25(2):172-81. doi: 10.1016/j.smim.2013.04.006
8. Bouzeyen R, Javid B. Therapeutic vaccines for tuberculosis: an overview. *Frontiers in Immunology* 2022 Jun;13. doi: 10.3389/fimmu.2022.878471
9. Romano M, Squeglia F, Kramarska E, Barra G, Choi HG, Kim HJ, Ruggiero A, Berisio R. A structural view at vaccine development against *M. tuberculosis*. *Cells* 2023 Jan;12(2). doi: 10.3390/cells12020317
10. Sharma P, Misra RS, Kar HK, Mukherjee A, Poricha D, Kaur H, Mukherjee R, Rani R. *Mycobacterium* v vaccine, a useful adjuvant to multi-drug therapy in multibacillary leprosy: a report on hospital based immunotherapeutic clinical trials with a follow-up of 1-7 years after treatment. *Leprosy Review* 2000 Jun;71(2). doi: 10.5935/0305-7518.20000020
11. McClean S. Prospects for subunit vaccines: technology advances resulting in efficacious antigens requires matching advances in early clinical trial investment. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016 Dec;12(12). doi: 10.1080/21645515.2016.1216287
12. Absan MJ. Recent advances in the development of vaccines for tuberculosis. *Therapeutic Advances in Vaccines* 2015 May;3(3). doi: 10.1016/S1357-4310(96)10058-7
13. Luabeya AKK, Kagina BMN, Tameris MD, Geldenhuys H, Hoff ST, Shi Z, Kromann I, Hatherill M, Mahomed H, Hanekom WA, Andersen P, Scriba TJ, Schoeman E, Krohn C, Day CL, Africa H, Makhele L, Smit E, Brown Y, Suliman S, Hughes EJ, Bang P, Snowden MA, McClain B, Hussey GD. First-in-human trial of the post-exposure tuberculosis vaccine H56:IC31 in *Mycobacterium tuberculosis* infected and non-infected healthy adults. *Vaccine* 2015 Aug;33(33). doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.05
14. Jenun S, Tonby K, Rueegg CS, Rühwald M, Kristiansen MP, Bang P, Olsen IC, Sellæg K, Røstad K, Mustafa T, Taskén K, Knale D, Mortensen R, Dyrboel-Riise AM. A phase I/II randomized trial of H56:IC31 vaccination and adjunctive cyclooxygenase-2-inhibitor treatment in tuberculosis patients. *Nature Communications* 2021 Nov;12(1). doi: 10.1038/s41467-021-27029-6
15. Day TA, Penn-Nicholson A, Luabeya AKK, Fiore-Gartland A, Du Plessis N, Loxton AG, Vergara J, Roff TA, Reid TD, Toefy A, Shenje J, Geldenhuys H, Tameris M, Mabwe S, Bilek N, Bekker LG, Diacon A, Walz G, Ashman J, Frevol A, Sagawa ZK, Lindestam Arlehamn C, Sette A, Reed SG, Coler RN, Scriba TJ, Hatherill M; TBV/PX-203 study team. Safety and immunogenicity of the adjunct therapeutic vaccine ID93 + GLA-SE in adults who have completed treatment for tuberculosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021 Apr;9(4). doi: 10.1016/S2213-2600(20)30319-2
16. Tait DR, Hatherill M, Van Der Meeren O, Ginsberg AM, Van Brakel E, Salaun B, Scriba TJ, Akite EJ, Ayles HM, Bollaerts A, Demoitie MA, Diacon A, Evans TG, Gillard P, Hällström E, Innes JC, Lempicki M, Malabile M, Martinson N, Mesia Vela D, Muzoyeta M, Nduba V, Pascal TG, Tameris M, Thienemann F, Wilkinson RJ, Roman F. Final analysis of

- a trial of M72/AS01 E vaccine to prevent tuberculosis. *The New England Journal of Medicine* 2019 Dec;381(25). doi: 10.1056/NEJMoa1909953
17. Lu J, Guo X, Wang C, Du W, Shen X, Su C, Wu Y, Xu M. Therapeutic effect of subunit vaccine AEC/BC02 on *Mycobacterium tuberculosis* post-chemotherapy relapse using a latent infection murine model. *Vaccines* 2022 May;10(5). doi: 10.3390/vaccines10050825
18. Tkachuk AP, Bykonina EN, Popova LI, Kleymenov DA, Semashko MA, Chulanov VP, Fitlev SB, Maksimov SL, Smolyarchuk EA, Mammylov VA, Vasina DV, Gushchik VA, Gintsburg AL. Safety and immunogenicity of the GamTBvac, the recombinant subunit tuberculosis vaccine candidate: a phase II, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Vaccines* 2020 Nov;8(4). doi: 10.3390/vaccines8040652
19. Stylianou E, Griffiths KL, Poyntz HC, Harrington-Kandt R, Dicks MD, Stockdale L, Betts G, McShane H. Improvement of BCG protective efficacy with a novel chimpanzee adenovirus and a modified vaccinia Ankara virus both expressing Ag85A. *Vaccine* 2015 Nov;33(48). doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.017
20. Smail F, Xing Z. Human type 5 adenovirus-based tuberculosis vaccine: is the respiratory route of delivery the future? *Expert Review of Vaccines* 2014 Aug;13(8). doi: 10.1586/14760584.2014.929947
21. Политическая декларация заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по борьбе с туберкулезом. Семьдесят третья сессия Генеральной ассамблеи ООН; (2018 <https://undocs.org/ru/A/RES/73/3>, по состоянию на 31 марта 2021 г.). [Political Declaration of the High Level Meeting of the General Assembly on Tuberculosis Control. Seventy-third Session of the UN General Assembly; 2018 (<https://undocs.org/ru/A/RES/73/3>, as of March 31, 2021)].
22. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331525/19789240032743-rus.pdf>
23. А.Т. Леви, Н.В. Александрова. Вакцинопрофилактика туберкулеза. 2015. [D.T. Levy, N.V. Aleksandrova. Vaccine prophylaxis of tuberculosis. 2015].
24. Богородская Е.М., Кудлай Д.А., Слогоцкая Л.В. 100 лет вакцинации против туберкулеза – уроки и перспективы / Туберкулез и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 6-19. [Bogorodskaya E.M., Kudlay D.A., Slogotskaya L.V. 100 years of vaccination against tuberculosis – lessons and prospects Tuberculosis and lung diseases. – 2024. – T. 102, No. 2. – P. 6-19.].
25. Broset E., Sanbi N., Guitart N., Aguilo N., Uranga S., Kilpeläinen A. et al. MTBVAC-Based TB-HIV vaccine is safe, elicits HIV-T cell responses, and protects against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*, 2019, no. 13, pp. 253-264.
26. Cardona P.J. The progress of therapeutic vaccination with regard to tuberculosis. *Front. Microbiol.*, 2016, no. 7, pp. 1536.
27. Глобальный план по борьбе с туберкулезом на 2023-2030 гг. Правообладатель © 2022 Партнерство «Остановить туберкулез» Global Health Campus; Chemin du Pommier 40; 1218 Le Grand-Saconnex; Geneva, Switzerland [Global plan to fight tuberculosis 2023-2030. Copyright © 2022 Stop TB Partnership Global Health Campus; Chemin du Pommier 40; 1218 Le Grand-Saconnex; Geneva, Switzerland].

Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца – системная микроциркуляторная патология

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

Chronic heart failure in coronary heart disease – systemic microcirculatory pathology

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

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

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, системная патология микроциркуляторного русла, индивидуализированное лечение

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца – системная микроциркуляторная патология

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

Хроническая сердечная недостаточность закономерно развивается и усугубляется по мере вовлечения в процесс печени, легких, почек, в конечном итоге завершается морфологическими изменениями – мускатной печенью, бурой индурацией легких, цианотической индурацией почек. Первоначальные изменения сердца – мелкоочаговый диффузный кардиосклероз, постинфарктный кардиосклероз, ассоциированные непосредственно с атеросклерозом коронарных артерий, усугубляемые гипертрофией миокарда, обуславливают нарушения кровотока, описываемый по формуле – «приток меньше оттока». Изменения застойного характера, проявляются в первую очередь местным, кардиальным венозным застоём, нарушением лимфодренажа, в дальнейшем, генерализуются за счет нарушения микроциркуляции в печени, легких, почках.

Очевидна необходимость комплексного и раннего подхода к её лечению, включая улучшение коронарного кровотока, хирургическое лечение атеросклеротической болезни сердца, в первую очередь, с помощью чрескожных коронарных вмешательств. Первостепенное значение имеет своевременное восстановление синусового ритма у больных фибрилляцией предсердий не только при пароксизмальных, но и при персистирующих формах нарушений сердечного ритма, устранение тахикардии. Левопредсердная недостаточность обуславливает как застой крови в легочных ве-

Килесса Владимир Владимирович, 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: CoRpulMo@yandex.ru

Жукова Наталья Валерьевна, 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: CoRpulMo@yandex.ru

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: CoRpulMo@yandex.ru

Шкадова Марина Геннадьевна, 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) E-mail: CoRpulMo@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: CoRpulMo@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: CoRpulMo@yandex.ru

нах, так и лёгочную гипертензию, мотивируя применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа. Существенное значение имеет раннее назначение комплекса «валсартан+сакубитрил». Двойная антитромботическая терапия препятствует как гиперкоагуляции, так и фибротизации органов, так как фибринообразование является неперенным условием для последующей фибротизации. Корректная диуретическая терапия требует использования препаратов длительного действия. Вовлечение в патологический процесс венозной системы побуждает использовать венотоник, а при показаниях – антикоагулянт. Сохраняет свою актуальность применение кислорода. При хронической сердечной недостаточности развиваются одновременно дыхательная, циркуляторная, тканевая гипоксии.

Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца имеет некоторые отличительные черты, в отличие от других её инициаторов, она развивается и прогрессирует на почве возрастных изменений макро- и микроциркуляторного русла, гипертензивной ангиопатии, в огромном числе случаев и диабетической ангиопатии. Это системная патология, требующая своевременного и пожизненного индивидуализированного системного лечения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, системная патология микроциркуляторного русла, индивидуализированное лечение.

Abstract

Chronic heart failure in coronary heart disease – systemic microcirculatory pathology

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

Chronic heart failure naturally develops and worsens as the liver, lungs, and kidneys are involved in the process, ultimately resulting in morphological changes – nutmeg liver, brown induration of the lungs, cyanotic induration of the kidneys. Initial changes in the heart – small-focal diffuse cardiosclerosis, post-infarction cardiosclerosis, associated directly with atherosclerosis of the coronary arteries, aggravated by myocardial hypertrophy, cause disturbances in blood flow, described by the formula – «inflow is less outflow». Changes of a stagnant nature are manifested primarily by local, cardiac venous congestion, impaired lymphatic drainage, and are later generalized due to impaired microcirculation in the liver, lungs, and kidneys.

There is an obvious need for an integrated and early approach to its treatment, including improvement of coronary blood flow, surgical treatment of atherosclerotic heart disease, primarily using percutaneous coronary interventions. Of primary importance is the timely restoration of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation, not only with paroxysmal, but also with persistent forms of cardiac arrhythmia, and the elimination of tachycardia. Left atrial failure causes both blood stagnation in the pulmonary veins and pulmonary hypertension, motivating the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors. Early administration of the valsartan + sacubitril complex is essential. Dual antithrombotic therapy prevents both hypercoagulation and fibrotization of organs, since fibrin formation is a prerequisite for subsequent fibrotization. Correct diuretic therapy requires the use of long-acting drugs. Involvement of the venous system in the pathological process prompts the use of a venotonic, and, if indicated, an anticoagulant. The use of oxygen remains relevant. In chronic heart failure, respiratory, circulatory, and tissue hypoxia develop simultaneously.

Chronic heart failure, with coronary heart disease, has some distinctive features, unlike its other initiators, it develops and progresses due to age-related changes in the macro- and microcirculatory bed, hypertensive angiopathy, and in a huge number of cases, diabetic angiopathy. This is a systemic pathology that requires timely and lifelong individualized systemic treatment.

Key words: chronic heart failure, systemic pathology of the microvasculature, individualized treatment.

Хроническая сердечная недостаточность – это осложнение органической патологии сердца. Различные структурные изменения обуславливают определенные особенности её течения. Так, при приобретенных митральных пороках, в большей степени митральном стенозе, морфологические и клинические проявления концентрируются в лёгких, периферической венозной системе. При аортальных пороках, длительное время компенсированных, сердечная недостаточность разворачивается в острую левожелудочковую недостаточность.

При хроническом легочном сердце – события развиваются в периферической венозной системе [1].

Возникает вопрос: есть ли особенности хронической сердечной недостаточности у больных ИБС? В клинической практике мы наблюдаем данных больных как со сниженной, так и нормальной фракцией выброса левого желудочка. В этом нет противоречий факту хронической сердечной недостаточности. Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз распространяется на весь миокард, а оценку функции сердца проводим по показателю – фракции вы-

броса левого желудочка, как будто это оценка функции еще трех камер. В связи с этим необходимо обсудить данные вопросы.

Известна универсальная формула достаточного сердца – «приток равен оттоку». Эта формула распространяется на круги кровообращения, полости сердца, органное кровообращение и, независимо от причин нарушений этой формулы, исход один – венозный застой. Еще в 1934 г. Н.Д. Стражеско [2], четко формулируя хроническую сердечную недостаточность как системную недостаточность кровообращения, подчеркивал, что для деятельности сердца необходима содружественная деятельность паренхиматозных органов – печени (гликоген), легких (газообмен), почек (электролиты), которые и являются органами мишенями хронической недостаточности кровообращения. В то же время, ведущей причиной ее являлись пороки сердца ревматического происхождения и постмиокардитический диффузный кардиосклероз. В настоящее время от термина «хроническая недостаточность кровообращения» отошли и трактуют несостоятельность сердца как хроническую сердечную недостаточность в узком смысле этого термина, как бы подразумевая, что «всё в него включено», тогда как в повседневной клинической практике часто наблюдаем «симптоматическое её лечение». Конечный итог хронической сердечной недостаточности с морфологических позиций – мускатная печень, бурая индурация легких, цианотическая индурация почек, которые порой начинают превалировать над самой патологией сердца. В медицинской деятельности существуют три типа исследовательской методологии, обозначаемые как «клиническое мышление», «биологическое мышление», «танатологическое мышление», точнее сказать «антитанатологическое» и такие методологические подходы необходимо применять одновременно, особенно принимая во внимание, что клинические проявления болезни, это уже по сути дела поздние проявления патоморфологических изменений, часто завершающиеся летальным исходом.

Сердце

Морфологические изменения хронических форм ишемической болезни сердца сводятся к постинфарктному кардиосклерозу и диффузному мелкоочаговому кардиосклерозу [1, 3], при этом же не упуская из вида сочетанные изменения: такие, как гипертрофия миокарда, приобретенные пороки сердца. Волнообразно протекающая ишемическая болезнь сердца сопровождается развитием мелкоочагового безинфарктного кардиосклероза. Прогрессирующий диффузный мелкоочаговый кардиосклероз может развиваться как на фоне постинфарктного кардиосклероза (очагового кардиосклероза), так и без него. Морфологически диффузный кардиосклероз характеризуется пестротой и неоднородностью изменений миокарда с одновремен-

ным сочетанием атрофических и аутолитических процессов. Причина тому – нарушение кровотока в крупных эпикардially расположенных артериях из-за атеросклероза, ангиоспазмов (болевых или безболевых) мелких артерий и артериол, застоем крови в капиллярах и венулах, лимфостазом, с коллагенизацией и коллабированием стромы, формированием мелких очагов фиброзной ткани [3, 5]. Следует отметить, что и крупные кровоизлияния в миокард описаны у молодых людей после тяжелой физической нагрузки. Как известно, структура микроциркуляторного русла, по В.В. Куприянову и соавт. [3], представлена артериолами, прекапиллярными артериолами (прекапилляры), капиллярами, посткапиллярными венулами (посткапилляры), венулами, лимфатическими капиллярами, лимфатическими сосудами. По И.В. Давыдовскому [4], уже к 40-45 годам происходит расширение и удлинение артериальной системы, сужение и расширение капилляров. Кровоток в капиллярах неравномерный, замедлен. Может наблюдаться спазм артериол с остановкой кровотока и истинный стаз, когда кровь неподвижна в венулах, а эритроциты теряют пигмент, набухают, плазма с освобожденным гемоглобином выходит за пределы сосудов, наблюдается сгущение эритроцитарной массы, стаз эритроцитов, микротромбозы. Агрегация, «сладжинг» (англ. sludging) – обратима, а агглютинация – нет. Микроинфаркты, также и по такому же принципу, развиваются и в головном мозге при атеросклеротическом поражении сосудов головного мозга и артериальной гипертензии. При этом следует учитывать то обстоятельство, что наблюдается уменьшение плотности капиллярной сети. Так, если у человека в молодом и зрелом возрасте абсолютное количество капилляров на 1 мм² площади миокарда составляет 3180 ± 120, то у умерших пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией их число составляет 1530 ± 30 [5]. Но капилляры не однородны. Одни имеют диаметр 5-12 мкм – «нутривные», другие – до 20 мкм «шунтирующие», в которых кровь движется в 2-3 раза быстрее и которые обеспечивают магистральный кровоток в миокарде между артериолами и венулами, без очевидного участия в обменных процессах. Соотношения одних к другим не описано, но в целом, одна артериола распадается на 7 капилляров, которые сливаются в венулы [9]. Это обстоятельство может объяснять то, что при стазе клеточных элементов в «нутривных» капиллярах создаются условия для переполнения венул, в норме имеющих диаметр 30-50 мкм. Спазм артериол еще не означает полное прекращение в них кровотока, а лишь его замедление, но переполнение венул оборачивается в свою очередь артериолоспазмом, как защитной реакцией. Дислипидемия, как известно, выступает фактором развития атеросклероза. При дислипидемии в микроциркуляторном русле формируются сложные клеточные агрегаты, которые потом формируют атеросклеротические бляшки [3, 5].

Печень

Конечные морфологические изменения охарактеризованы как сердечный мускатный цирроз, кардиальный цирроз, фиброз, склероз печени [6]. При наличии у человека в среднем 5 литров крови, её распределение представлено следующим образом – 2/3 объема приходится на капилляры, вены, мельчайшие вены, а 1/3 объема на артерии и крупные вены, в условиях циркуляции, а не *post mortem*, когда в аорте и артериях крови нет. При этом печень и легкие рассматриваются физиологическими резервуарами крови, избыточность которой, патологична [7].

Функциональный элемент печени представляет собой совокупность специализированных печеночных клеток, ориентированных вокруг терминальных ветвей воротной вены, печеночной артерии, желчного протока, лимфатических микрососудов и нервов. Микроциркуляторной осью печеночного функционального элемента являются терминальная портальная вена и артериола. Приносящие микрососуды распадаются на сеть широко анастомозирующих между собой синусоидов, по системе которых кровь поступает в терминальные печеночные и коллекторные вены [7]. Нервы представлены адренергическими и холинергическими структурами.

При хронической сердечной недостаточности наблюдается застой в венах органов брюшной полости, соответственно полнокровие печени и замедление кровотока в *a.hepatica* [6, 7]. В условиях венозного застоя в печени возникает множество капиллярных соединений между поверхностными и в глубине расположенными руслами, формируются крупные лакуны, достигая крайней степени расширения (аналогичные изменения наблюдаются в брюшине и плевре). Эти изменения вторичны, первоначально происходит веноартериальная реакция, в ответ на ограничение оттока крови происходит сокращение артериол и мелких артерий, повышение проницаемости синусоидов и мелкоочаговые кровоизлияния, синусоиды расширены и переполнены эритроцитами, а отводящие сосуды, начиная с подольковых вен, заполнены только плазмой [6, 7]. Закономерная реакция соединительной ткани – склероз печени.

Легкое

Конечный итог изменений характеризуется как «бурая индурация легких» [1, 12]. Гемоциркуляция в легких посвящена газообмену, поэтому сосудистое сопротивление в сосудистой системе легких в 8-10 раз меньше сопротивлению, чем в большом круге кровообращения. Альвеолярные капилляры густо оплетают альвеолы, поэтому правильнее говорить об альвеолярно-капиллярной мембране, состоящей из эпителия альвеол и эндотелия капилляров, покоящихся на гелеобразном основном веществе соединительной ткани, именуемой интерстиций.

Присутствие в нем коллагеновых и эластических волокон, фибробластов, тучных клеток обеспечивает стромальную функцию. Толщина альвеолярно-капиллярной мембраны составляет 0,3-2 мкм (разрешающая способность человеческого глаза – 50 микрон; компьютерной томографии высокого разрешения – 500 микрон, так, что симптом интерстициального отека легкого, описываемый как «матовое стекло» – проявление крайней степени данного отека в массиве легочной ткани). Среднее давление в капиллярах < 5 мм Hg, время движения крови по капиллярам – 0,6-0,7 с, полная диффузия газов осуществляется за 0,2 с. Систолическое давление в легочной артерии составляет 21-23 мм Hg, диастолическое – 7-9 мм Hg, среднее (обеспечивающее постоянство кровотока) – 12-15 мм Hg. Диаметр просвета артериол составляет порядка 26 мкм. Узкие капилляры имеют диаметр 6-11 мкм, широкие (артериоловеноулярные анастомозы) – 20-40 мкм, вены – 60-100 мкм. Давление в венах и венах легких не превышает 5 мм Hg. В систолу в левом предсердии оно составляет 8 мм Hg [1, 3]. Кровенаполнение левого предсердия – процесс пассивный, обеспечивающийся постоянным подпором из легочных вен. Крупные легочные вены, как известно, клапанов не имеют, существуют микроклапаны в венах и тонких венах [5], и возврата крови из левого предсердия в легочные вены не происходит, так как и уровень давления в левом предсердии в диастолу становится меньше, чем в легочных венах. Левопредсердная недостаточность, в генезе которой может быть собственно левожелудочковая недостаточность, асинхронизация последовательной работы полостей сердца в силу аритмий, блокад, особенно при фибрилляции (трепетании) предсердий, миксоте левого предсердия, дилатации и тромбозе предсердия, митральном пороке сердца, автоматически приводят к повышению давления в легочном венозном русле. Дилатация левого предсердия, а затем и дилатация всех полостей сердца, рассматриваются как морфологические проявления атеросклеротического диффузного кардиосклероза. Повышение давления в легочных венах свыше 30 мм Hg, автоматически приводит к альвеолярному отеку легкого [1, 5, 9]. Повышение давления в легочных венах влечет стаз крови, экссудацию плазмы и клеточных элементов крови в строму органа, разрывы капилляров, венул и вен с кровоизлияниями, повышение давления в системе легочной артерии (что легко выявить эхокардиографически) и её тромбозами с геморрагическими инфарктами легких, ингибицию легкого гемосидерином, что и будет составлять признак «бурой индурации» легких [1, 2]. Неэффективная деятельность дренажной лимфатической системы, параллельно венозному застою, обуславливает развитие гидроторакса, гидроторакса, отека легкого. Отек внутригрудных лимфатических узлов (увеличиваются в 3-5 раз) с последующим склерозом их, наряду с застойными изменениями в легких, служат основой для брон-

холеговой патологии и объясняют высокую заболеваемость пневмониями. Данное обстоятельство побуждает шире использовать ингибитор фосфоэстеразы 5 типа в комплексе лечения больных хронической сердечной недостаточностью и застоем в малом круге кровообращения.

Почки

Изменения в них обозначены как «цианотическая индурация» [1, 8, 10].

Микроциркуляторное русло почек представлено двумя уровнями: из *a. arcuatae* отходят *a. interlobulares*, продолжающиеся в более мелкие артерии, артериолы, капилляры и венулы, располагающиеся в корковом веществе почек, выполняющие трофическую функцию по отношению к корковой зоне. В собственно функциональной зоне находятся *vasa afferens*, из которых открывается клубочковая сеть капилляров, которые переходят в *v. efferens*, в свою очередь распадающиеся на капилляры почечных канальцев (перитубулярно), с последующим переходом их в венулы. Эндотелий капилляров клубочков и эндотелий капсул Шумлянско-Боумана представляют собой единое целое. Эндотелий капилляров, эндотелий капсулы приблизительно в 25 раз обладают большей проницаемостью, чем капилляры других органов [11, 12]. В обычных условиях кровь проникает в почку под давлением 100 мм Hg, в *v. afferens* среднее артериальное давление равно 70 мм Hg, давление в почечной капсуле приблизительно равно 15 мм Hg, почти столько же в почечных канальцах первого порядка, в перитубулярных капиллярах – 13-15 мм Hg. В *vasa recta*, достигающей конца петли Генле в почечном сосочке, играющей существенную роль в концентрации мочи – 7 мм Hg, в выводящей почечной вене – 4-5 мм Hg. В петле Генле давление равно 10 мм Hg, в дистальных канальцах – 6 мм Hg, в собирательных трубочках – 2-0 мм Hg. Давление интерстициальной жидкости – около 10 мм Hg [8, 10]. В проксимальных канальцах происходит резорбция большей части воды и растворенных в ней составных частей первичной мочи. В петле Генле реабсорбируется еще порядка 15% профильтрованного натрия. В дистальных канальцах происходит дальнейшая резорбция натрия и воды [8].

Объемная регуляция жидкости в организме, основу которой составляют почки, связана с системой низкого давления, т.е. с венозным отделом кровообращения. Недостаточность правого отдела сердца, кровопотеря, положения тела отражаются на экскреции натрия. В правом предсердии и венах, расположенных в грудной клетке, находятся рецепторы, воспринимающие степень кровенаполнения и регулирующие выведение натрия. При уменьшении притока крови к правому предсердию уменьшается экскреция натрия. При недостаточности правого отдела сердца в горизонтальном положении тела, нервные импульсы, распространяющиеся по блуж-

дающему нерву, оказывают задерживающее влияние на секрецию альдостерона, что ведет к увеличению экскреции Na^+ . Уменьшение наполнения правого предсердия – основная причина «вторичного» альдостеронизма.

При формировании «застойной почки» в ней последовательно происходит прогрессирующее снижение плазмотока, кровотока, снижение функции канальцевого аппарата, повышение сопротивления афферентных артериол, в капиллярах формируются агрегаты, «монетные столбики» агглютинирующих эритроцитов [9]. При этом, после 60-летнего возраста происходит резкое снижение плотности капиллярной сети как возрастной эффект. В последующем, в артериолах, капиллярах и венулах фибрин депонируется как в стенках, так и просветах сосудов. В клубочках откладывается фибрин и происходит их фибротизация. Фибрин образуется в интерстиции мозгового и коркового вещества. В зонах облитерации мелких сосудов – склероз и атрофия нефронов. В микрососудах развивается фибриноидный некроз, гиалиноз. В интерстициальной ткани формируется грубая фибринозная ткань. В целом, эти изменения трактуются лишь при хронической сердечной недостаточности как комбинируемый нефросклероз [10].

Вены

Заслуживает самого пристального внимания венозный отдел кровообращения. Венозная стенка имеет достаточно обильное кровоснабжение, представленное *a. venosum*, *v. venosum* и капиллярами между ними [11]. Трофика эндотелия вен осуществляется внутрисосудно, тогда как все подлежащие слои обеспечиваются густой сетью капилляров и расстройство в которой автоматически влечет деэндотенеализацию, асептический тромбофлебит, пристеночное тромбообразование, дилатацию вен. В этом прослеживается последовательность событий – застой крови в *v. vasorum*, агрегация клеточных элементов крови, деградация капиллярного русла, развитие микроскопических соединительнотканых узелков в стенках вен. Согласно Schmid-Schonbein H. [9], в норме внутрисосудное давление в венулах равно 4,5 мм Hg, тонких венах – 1,7 мм Hg, в полых венах – 1,3 мм Hg, тогда как в артериолах – 55,6 мм Hg, капиллярах – 25,1 мм Hg. Таким образом, происходит «потеря» практически по 20 мм Hg на отрезках артериолы-капилляры и капилляры-венулы. Если эту потерю на участке капилляры-венулы можно объяснить транкапиллярной экссудацией белков и натрия, то как объяснить «потерю давления» на отрезке – артериолы-капилляры? Причем, реакцию мгновенную. Остается полагать, что это функция адренергических и холинергических механизмов, но повышение внутрикапиллярного давления автоматически влечет артериоло-спазм [9, 12].

Продвижение крови по крупным и мелким пери-

ферическим венам обеспечивается содружественными факторами: присасыванием крови правым предсердием в диастолу, присасыванием крови на вдохе, продвижением крови благодаря работе мускулатуры, артериальным подпором.

В целом, следует считать, что достаточный кровоток – «приток по одной артериоле – равен равнозначному оттоку по венулам и венам, лимфатическим сосудам».

Клиническая картина хронической сердечной недостаточности начинает свое проявление с собственно коронарной недостаточности. Её эхокардиографическими признаками являются начальные структурные изменения миокарда.

Исходя из этого и следует строить комплексное и индивидуализированное лечение

1. Восстановление коронарного кровотока. Невзирая на относительное многообразие фармакологических коронаролитиков, в первую очередь необходима хирургия атеросклеротически измененных коронарных сосудов. Решение о выборе метода лечения рекомендуется принимать междисциплинарным консилиумом. Рекомендуется информирование пациентов о краткосрочных и долгосрочных преимуществах и рисках каждого из методов реваскуляризации.

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) показаны при обструкции коронарной артерии от 50%. ЧКВ бассейна а. coronaria sinistra благотворно отразится и на бассейне а. coronaria dextra, т.к. по мере развития атеросклероза коронарных артерий, по И.В. Давыдовскому [4], происходит развитие анастомозов между двумя бассейнами, не существующих до атеросклеротической болезни сердца. Оперативное вмешательство предупреждает прогрессирующую патологическую перестройку сократительного аппарата кардиомиоцитов [13].

Операцию КШ целесообразно рекомендовать пациентам с показаниями к оперативному лечению пороков аортального/митрального клапана и стенозами коронарных артерий 50- 70% и более [18, 22].

Приём коронаролитиков должен быть пожизненным, т.к. хирургия коронарных артерий – это не тотальная их ревизия.

2. Борьба с нарушениями ритма, согласно современным клиническим рекомендациям, имеет огромное значение. В первую очередь в лечении пациентов с СН при ИБС занимает борьба с тахикардией, для урежения ЧСС используются β-адреноблокаторы или ивабрадин, который назначается при синусовом ритме и противопоказаниях к назначению β-адреноблокаторов или в комбинации с β-адреноблокаторами при невозможности титрации дозы последних [18].

Антиаритмические препараты I класса не рекомендуются пациентам с ХСН, т.к. они повышают

риск смерти. Амiodарон – единственный из антиаритмиков рекомендован для фармакологической кардиоверсии пациентам с СН и низкой ФВ ЛЖ. Следует учитывать побочные эффекты, связанные с применением амiodарона и также то, что препарат может негативно влиять на пациентов с ФВЛЖ < 35% и NYHA III-IV [19].

Применение амiodарона рекомендовано у пациентов с пароксизмальной формой ФП в случае неэффективности терапии β-адреноблокаторами для контроля симптомов. В случае тяжело протекающих пароксизмов и нежелании пациента оставаться с ФП, возможно начало терапии с амiodарона. Пациентам с ХСН и персистирующей или постоянной формой ФП рекомендуется начинать терапию бета-адреноблокаторами с добавлением или без добавления дигоксина. Применение дигоксина рекомендуется в тех случаях, когда ЧСЖ остается высокой несмотря на применение β-адреноблокаторов или при невозможности назначения β-адреноблокаторов для контроля ЧСЖ. У пациентов с СН и ФП, а также с синусовым ритмом необходимо взвешенно подходить к назначению дигоксина, применять его при наличии у пациента тяжелой сердечной недостаточности III-IV ФК, низкой ФВ ЛЖ (< 25%) в сочетании с наклонностью к гипотонии. Оптимальной дозой дигоксина для лечения пациентов с ХСН считается 0,125-0,25 мг/сутки.

При неэффективности β-адреноблокаторов с добавлением или без добавления дигоксина необходимо рассмотреть контроль ритма при помощи амiodарона или катетерной абляции.

Пациентам с ХСН вследствие ИБС и повторными эпизодами симптомных устойчивых желудочковых тахикардий, несмотря на продолжающуюся терапию β-адреноблокаторами, альдостерона антагонистами и иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил, а также в случаях электрического шторма при неэффективности или непереносимости амiodарона с целью подавления желудочковых аритмий рекомендована катетерная абляция или имплантация кардиовертера-дефибриллятора [18-23].

3. Для профилактики ССО всем пациентам со стабильной ИБС в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 75-100 мг в сутки. При непереносимости АСК рекомендуется назначить клопидогрел в дозе 75 мг в сутки [18, 22].

У пациентов со стабильной ИБС, имеющих высокий риск ишемических событий (перенесшим ИМ или имеющим многосудистый коронарный атеросклероз в сочетании с атеросклеротическим поражением других сосудистых бассейнов, возрастом ≥ 65 ; ≥ 5 ≥ 8 ; ≥ 0 ; ≥ 8 $\geq C$ $\geq A$ ≥ 42 $\geq C$ ≥ 0 ≥ 87 $\geq A$; ≥ 54 $\geq C$ $\geq N$ ≥ 18 $\geq E$ $\geq D$ ≥ 0 ; $\geq B$ $\geq @$ ≥ 2 $\geq @$ ≥ 8 $\geq A$ ≥ 0 ; $\geq C$ $\geq @$ ≥ 5 ≥ 85 , $\geq A$ ≥ 0 $\geq @$ $\geq K$ ≥ 9 ≥ 48 ≥ 0 ≥ 15 $\geq B$, ≥ 5 $\geq B$ ≥ 0 ≥ 65 ; ≥ 0 $\geq !$ ≥ 2 ≥ 0 $\geq =$ ≥ 575 , нелакунарный ишемический инсульт в анамнезе, ХБП с расчётной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².) и не имеющих высокого риска кровотечения, рекомендуется рассмотреть возможность присоединения к АСК второго анти-

тромботического препарата: ингибитора агрегации тромбоцитов или ривароксабана в дозе 2,5 мг х 2 раза в день [14, 18, 22]. При этом, соотношение пользы и риска продления такой терапии должно регулярно пересматриваться [22].

Всем пациентам с фибрилляцией предсердий, не связанной с поражением клапанов сердца, рекомендовано использовать шкалу CHA2DS2-VASc для оценки риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО): ишемического инсульта и системных тромбоэмболий.

Пациентам со стабильной ИБС и ФП (мужчинам с суммой баллов по шкале CHA2DS2VASc \geq 2; женщинам с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc \geq 3) рекомендуется длительная терапия, а мужчинам с суммой баллов по шкале CHA2DS2VASc \geq 1; женщинам с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc \geq 2 рекомендуется рассмотреть необходимость терапии антитромботическими средствами – преимущественно ПОАК (прямые ингибиторы тромбина или прямые ингибиторы фактора Ха) или АВК при условии возможности поддержания МНО в пределах TTR (target therapeutic range) $>$ 70%, для профилактики ТЭО [18,22]. Дозу для каждого ПОАК следует выбирать в соответствии с показаниями при ФП (прямые ингибиторы фактора Ха – апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки, эдоксабан 60 мг 1 раз в сутки или прямые ингибиторы тромбина – дабигатрана этексилат в дозе 150 мг х 2 раза в сутки). Если пациент получает АВК в комбинации с антитромбоцитарными препаратами, рекомендовано поддерживать уровень МНО в нижнем пределе терапевтического диапазона 2,0-2,5.

Пациентам со стабильной ИБС и ФП, которым рекомендована длительная терапия ПОАК (прямым ингибитором тромбина или прямым ингибитором фактора Ха) или АВК, рекомендуется назначить его в монотерапии, т.к. одновременное применение с антиагрегантами не снижает риск инсульта и других сердечно-сосудистых событий, но может увеличить частоту геморрагических осложнений [21].

Назначение оральных антикоагулянтов пациентам с ХСН и синусовым ритмом, если нет других показаний, не рекомендуется в связи с отсутствием их влияния на смертность.

4. Все пациенты с хронической ИБС относятся к категории лиц очень высокого риска, поэтому для профилактики ССО им всем рекомендуется коррекция дислипидемии с использованием мероприятий по здоровому образу жизни и оптимальной медикаментозной терапии. Всем пациентам с ИБС рекомендовано назначение статинов (как средств, улучшающих микроциркуляцию) в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л, ТГ $<$ 1,7 ммоль/л. В случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных очень высокого риска (выше 4,0 ммоль/л), рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной

таблетке или капсуле [18, 19, 22].

5. Диуретики. В отличие от остальных средств терапии, эффект диуретиков на заболеваемость и смертность пациентов с ХСН в длительных исследованиях не изучался. Тем не менее, применение мочегонных препаратов устраняет симптомы, связанные с задержкой жидкости (периферические отеки, одышку, застой в легких), что обосновывает их использование у пациентов с ХСН независимо от ФВ ЛЖ [17, 19, 21].

Оптимальной дозой диуретика считается та наименьшая доза, которая обеспечивает поддержание пациента в состоянии эуволемии, т.е. когда ежедневный прием мочегонного препарата обеспечивает сбалансированный диурез и постоянную массу тела. У пациентов ХСН диуретики должны применяться в комбинации с β -АБ, иАПФ/валсартан+сакубитрил/АРА, альдостерона антагонистами (при отсутствии противопоказаний). Петлевые диуретики фуросемид и торасемид являются наиболее часто используемыми диуретиками при ХСН. В отличие от фуросемида, торасемид обладает антиальдостероновым эффектом и в меньшей степени активизирует РААС. Терапию диуретиками необходимо начинать с малых доз, постепенно титруя дозу препарата до тех пор, пока потеря веса пациента не составит 0,75-1,0 кг ежедневно. При лечении пациента ХСН необходимо стремиться достичь состояния эуволемии, даже если при этом будет наблюдаться умеренное бессимптомное снижение функции почек. При достижении компенсации рекомендован прием минимально эффективной дозы петлевого диуретика [17, 19, 20, 21].

6. Использование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, при его непереносимости – блокатора рецепторов АТ₁ стало обязательным правилом в лечении пациентов с СН. Определенной вехой в лечении хронической сердечной недостаточности стало применение комплекса валсартан-сакубитрил. Валсартан, как известно, избирательно блокирует АТ₁-рецепторы, подавляя негативные эффекты ангиотензина-II на сердечно-сосудистую систему и почки, блокируя ангиотензин-III – зависимое освобождение альдостерона. Сакубитрил в организме превращается в активный метаболит, который подавляет активность нейтральной эндопептидазы, расщепляющей натриуретические пептиды, что влечет увеличение натрийуреза, диуреза, увеличение почечного кровотока и повышение фракции выброса левого желудочка [16, 19, 20, 21].

Последние Европейские рекомендации и проекты Российских рекомендаций говорят о том, что ингибиторы АПФ/Валсартан+сакубитрил, бета-адреноблокаторы, альдостерона антагонисты, дапаглифлозин/эмпаглифлозин (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) рекомендуются в составе комбинированной четырехкомпонентной терапии для лечения всем пациентам с симптомной СН и сниженной ФВ ЛЖ (\leq 40%) для снижения госпитализации из-за СН и смер-

ти [20, 23]. Целенаправленное обновление 2023 года Руководящих принципов ESC 2021 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности рекомендует назначать дапаглифлозин или эмпаглифлозин пациентам с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ [23].

7. Кислород. При хронической сердечной недостаточности одновременно развиваются циркуляторная (собственно циркуляторная и застойная), дыхательная и тканевая гипоксии. При начальных проявлениях ХСН показана аэробная гимнастика, ходьба. При явлениях застойной сердечной недостаточности необходимы продолжительные ингаляции 40% кислорода с помощью кислородного концентратора [15, 19, 21].

8. Нарращивание и сохранение мышечной массы скелета – условие для эффективного венозного возврата. В условиях постельного режима не следует пренебрегать этим аспектом лечения. При развитии кахексии у больных с сердечной недостаточностью возможна коррекция лечения и возможным применением средств метаболической направленности [15, 19, 21].

9. При развитии резистентной к лечению сердечной недостаточности, когда выделительная функция почек исчерпана, показана заместительная терапия – изолированная ультрафильтрация или диализ с ультрафильтрацией [15, 19].

Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца имеет отличительные черты от других её инициаторов. Это системная патология, требующая своевременного пожизненного и индивидуализированного системного лечения.

Литература

1. Патологическая анатомия. Национальное руководство. Под ред. акад. РАН М.А. Пальцева, чл.корр. РАН А.В. Кактурского, проф. О.В. Зайратьянца. М.: из-во «ГЭОТАР-Медиа», 2014. – 1259 с.
2. Н.Д. Стражеско Избранные труды. Т.1. Изд-во Акад.наук Украинской ССР. – Киев, 1955. – 399 с.
3. В.В. Куриянов, Я.А. Караганов, В.П. Козлов Микроциркуляторное русло. М.: Медицина, 1975. – 214 с.
4. П.В. Давыдовский Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. – 611 с.
5. О.М. Поздняков, Е.А. Клименко Нарушения в системе микроциркуляции при экспериментальной дислипотеидемии // Вестник Акад. мед.наук СССР. – М.: Медицина, 1988. – №2. – С.35-40.
6. Н.Я. Коваленко, Д.А. Мацевский Общие принципы организации, функционирования и регуляции микроциркуляторной системы печени // Вестник Акад.мед.наук СССР. – М.: Медицина, 1988. – №2. – С.63-69.
7. П.Д. Рачинский Некоторые данные и нарушения внутрипеченочного кровотока у больных с хронической сердечно-сосудистой недостаточностью // Тер.архив. 1976. – №4. – Том XLV/III. – С.84-88.
8. Болезни почек. Под ред. Г. Маждрякова, Н. Потова. Медицина и физкультура. София, 1980. – 805 с.
9. А.С. Guyton Textbook of medical physiology. Philadelphia Saunders Co. 1976.
10. О.Н. Елисеев Изменения почечной гемодинамики и функции почек при сердечной недостаточности // Кардиология. 1969. - №5. – С.137-142.
11. В.Н. Ванков Строение вен. М.: Медицина, 1974. – 207 с.
12. Schmid-Schonbein H. Synergetic Interpretation of Patterned Vasomotor Activity in Microvascular Perfusion: Discrete Effects of Myogenic and Neurogenic Vasoconstriction as well as Arterial and Venous Pressure Fluctuation / Int. J. Micror. — 1997. — Vol. 17. — P. 346-359.
13. В.С. Пауков, А.С. Гавриш Особенности перестройки контрактиль-

ного аппарата кардиомиоцитов при хронической ишемической болезни сердца // Арх.патологии. 1987. – №3. – Том XLIX. – С.41-47.

14. Рекомендуемые подходы к диагностике и лечению основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Учебное пособие для врачей кардиологов, терапевтов, врачей общей врачебной практики (семейных врачей). Под ред. О.Н. Крючковой и соавт. Симферополь, 2020. – 189 с.
15. Д.С. Герасимёнок, Д.В. Пилипчук, Н.П. Митыковская Патогенетические основы терапии пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2019. – №1. – Том 3. – С.582-594.
16. Е.В. Резник, С.К. Столбова Терапевтические возможности препарата сакубитрил + валсартан на примере пациентки с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. РМЖ. 2023;5:6-10.
17. Reis T., Ronco F., Ostermann M. Diuretics and Ultrafiltration in Heart Failure/ *Cardiorenal Med* (2023) 13 (1): 56-65.
18. В.П. Аупанов Новые Европейские рекомендации 2019 года по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (обзор) *www.med-sovet.pro* doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-30-36
19. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества Хроническая сердечная недостаточность 2020. Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf.
20. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский Кардиологический журнал 2023;28(1):5168 doi:10.15829/1560-4071-2023-5168
21. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации (проект) 2023. Российское кардиологическое общество. Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_HSN_2023.pdf
22. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации (проект) 2023. Российское кардиологическое общество. Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Projekt_S_IBS_2023.pdf
23. 2023 год – целенаправленное обновление Руководящих принципов ESC 2021 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Доступно по: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Focused-Update-on-Heart-Failure-Guidelines>.

Европейский конгресс кардиологов 2024 года, обновление клинических рекомендаций по нескольким наиболее актуальным проблемам

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

The European congress of cardiology 2024, updating clinical guidelines on several of the most pressing issues

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

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

Ключевые слова: Европейский кардиологический конгресс, клинические практические рекомендации, диагностика, лечение

Резюме

Европейский конгресс кардиологов 2024 года, обновление клинических рекомендаций по нескольким наиболее актуальным проблемам

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

На Европейском конгрессе кардиологов 2024 года представлены четыре пакета новых клинических рекомендаций. Это рекомендации Европейской ассоциации кардиологов по лечению заболеваний периферических артерий и аорты, а также обновление клинических рекомендаций по таким центральным проблемам, как лечение повышенного артериального давления и гипертонии, фибрилляции предсердий и хронических коронарных синдромов.

Европейская ассоциация кардиологов впервые объединила тактику ведения пациентов с заболеваниями периферических артерий и аорты в один документ. Заболевания периферических артерий и аорты являются широко распространенными состояниями и значительно увеличивают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и уровень сердечно-сосудистой смертности.

В клинических рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий сформулирована основная стратегия ведения пациентов, в основу которой лег принцип «AF-CARE»: С – коррекция факторов

Крючкова Ольга Николаевна, ФГАУ 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

Ицкова Елена Анатольевна, ФГАУ 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

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) ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь тгта-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7,

Лутай Юлия Александровна, ФГАУ 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, ФГАУ 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, ФГАУ 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

риска и сопутствующей патологии, А – профилактика мозгового инсульта и тромбоэмболий, R – уменьшение выраженности симптомов путем контроля синусового ритма или контроля частоты желудочковых сокращений, E – динамическое обследование и наблюдение. Для оценки риска инсульта и системных тромбоэмболий и принятия решения о необходимости назначения оральных антикоагулянтов предлагается использовать новую шкалу CHA2DS2-VA. Катетерная абляция рассматривается как стратегия первой линии у пациентов с пароксизмальной формой и преследует цели контроля синусового ритма, уменьшения симптомов, рецидивирования и прогрессирования фибрилляции предсердий.

В рекомендациях по лечению повышенного артериального давления и гипертензии предложена новая классификация этих состояний. Для большинства пациентов с артериальной гипертензией целевым уровнем артериального давления обозначен диапазон 120-129 мм рт. ст., всем категориям пациентов с артериальной гипертензией в качестве первого шага медикаментозной терапии рекомендуется двухкомпонентная медикаментозная терапия.

В клинических рекомендациях по лечению хронических коронарных синдромов расширены показания для инвазивных методов реваскуляризации миокарда, но подчеркивается, что выбор метода лечения должен обсуждаться командой специалистов. Целями медикаментозной терапии хронических коронарных синдромов являются уменьшение симптомов стенокардии и индуцируемой нагрузкой ишемии, а также профилактика неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

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

Abstract

The European congress of cardiology 2024, updating clinical guidelines on several of the most pressing issues

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

Four sets of new clinical guidelines have been presented at the European Congress of Cardiology 2024. These are the recommendations of the European Association of Cardiology on the treatment of peripheral artery and aortic diseases, as well as updating clinical recommendations on such central issues as the treatment of high blood pressure and hypertension, atrial fibrillation and chronic coronary syndromes.

For the first time, the European Association of Cardiology has combined the tactics of managing patients with diseases of the peripheral arteries and aorta into one document. Diseases of the peripheral arteries and aorta are widespread conditions and significantly increase the risk of adverse cardiovascular events and the rate of cardiovascular mortality.

The clinical recommendations for the treatment of atrial fibrillation formulate a basic patient management strategy based on the principle of «AF-CARE»: C – correction of risk factors and concomitant pathology, A – prevention of cerebral stroke and thromboembolism, R – reducing the severity of symptoms by controlling sinus rhythm or controlling the frequency of ventricular contractions, E – dynamic examination and surveillance. To assess the risk of stroke and systemic thromboembolism and decide whether to prescribe oral anticoagulants, it is proposed to use the new CHA2DS2-VA scale. Catheter ablation is considered as a first-line strategy in patients with paroxysmal form and aims to control sinus rhythm, reduce symptoms, recurrence and progression of atrial fibrillation.

In the recommendations for the treatment of high blood pressure and hypertension, a new classification of these conditions is proposed. For most patients with arterial hypertension, the target blood pressure level is indicated in the range of 120-129 mmHg, and two-component drug therapy is recommended for all categories of patients with arterial hypertension as the first step of drug therapy.

The clinical guidelines for the treatment of chronic coronary syndromes expand the indications for invasive methods of myocardial revascularization, but emphasize that the choice of treatment method should be discussed by a team of specialists. The goals of drug therapy for chronic coronary syndromes are to reduce the symptoms of angina pectoris and load-induced ischemia, as well as the prevention of adverse cardiovascular events.

Keywords: European Congress of Cardiology, clinical practical recommendations, diagnosis, treatment.

Европейский конгресс кардиологов 2024 года проводился с 30 августа по 2 сентября в Лондоне. Обсуждение новых научных данных, полученных в ходе завершившихся крупных международных исследований, позволило сформулировать четыре пакета новых клинических рекомендаций. Это рекомендации Европейской ассоциации кардиологов (ESC) по лечению заболеваний периферических артерий и аорты, а также обновление клинических рекомендаций по таким центральным проблемам как лечение повышенного артериального давления (АД) и гипертензии, фибрилляции предсердий (ФП) и хронических коронарных синдромов.

Европейская ассоциация кардиологов впервые объединила тактику ведения пациентов с заболеваниями периферических артерий и аорты в один документ [1]. Предыдущими версиями были отдельные протоколы по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий 2017 г. и лечению заболеваний аорты 2014 г. Подчеркивается, что заболевания периферических артерий и аорты являются широко распространенными состояниями и значительно увеличивают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и уровень сердечно-сосудистой смертности [1, 2]. В то же время, нередко протекая малосимптомно, заболевания периферических артерий и аорты, в сравнении с ишемической болезнью сердца недостаточно диагностируются и лечатся [3]. Подчеркивается, что аорта и периферические артерии – это части единой кровеносной системы. Формирование поражений периферических артерий, особенно атеросклеротического генеза, резко повышает вероятность заболеваний аорты и наоборот.

Кроме того, актуальность создания единого протокола ведения пациентов с заболеваниями периферических артерий и аорты определяется и мультидисциплинарными аспектами проблемы, что требует разработки четких рекомендаций по своевременному скринингу, диагностике и тактике ведения этих пациентов [1].

Клинические рекомендации ESC по лечению фибрилляции предсердий являются обновлением аналогичного протокола 2020 г. Сформулирована основная стратегия ведения пациентов, в основу которой лег принцип «AF-CARE»: С – коррекция факторов риска и сопутствующей патологии, А – профилактика мозгового инсульта и тромбоэмболий, R – уменьшение выраженности симптомов ФП путем контроля синусового ритма или контроля частоты желудочковых сокращений, E – динамическое наблюдение и наблюдение [1].

Обращается внимание на необходимость достижения у пациентов с ФП и артериальной гипертензией индивидуального целевого уровня артериального давления, что позволит не только уменьшить выраженность проявлений ФП, но и снизить вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (IB) [4, 5]. Для пациентов с сопутствующим ожирением или при наличии из-

быточной массы тела обозначена необходимость снижения массы тела не менее, чем на 10% (IB) [4, 6]. Пациентам с пароксизмальной или персистирующей ФП необходима индивидуальная кардиореспираторная программа физических тренировок с целью снижения частоты рецидивов ФП (IB). С этой же целью всем пациентам с ФП необходимо ограничение алкоголя менее 3 стандартных доз или менее 30 граммов в неделю (IB) [4, 7].

Профилактика мозгового инсульта и системных тромбоэмболий, как и прежде, предусматривает использование у пациентов с факторами риска этих событий оральными антикоагулянтами. Пациентам, перенесшим кардиохирургическую операцию, в качестве дополнения к приему оральным антикоагулянтам может быть рассмотрена хирургическая окклюзия ушка левого предсердия (IB). Для оценки риска инсульта и системных тромбоэмболий и принятия решения о необходимости назначения оральным антикоагулянтам предлагается использовать шкалу CHA2DS2-VA. Она является модификацией предложенной ранее шкалы CHA2DS2-VASc, но без учета женского пола [4]. Всем пациентам независимо от пола при наличии 2 и более баллов по предложенной шкале необходима длительная антикоагулянтная терапия с учетом высокого риска тромбоэмболических осложнений (IA). Наличие одного балла по шкале CHA2DS2-VA является индикатором повышенного риска тромбоэмболий, таким пациентам также рекомендовано рассмотреть назначение антикоагулянтной терапии с классом рекомендаций IIa. При этом, в отличие от предыдущих рекомендаций, без оговорок о необходимости предшествующей коррекции факторов риска кровотечений и получения согласия пациента. Оговаривается стратегия ведения пациентов с ФП, которая возникла в послеоперационном периоде. У пациентов, перенесших кардиохирургические и некардиохирургические операции, появление ФП в послеоперационном периоде при наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений является показанием к длительному использованию оральным антикоагулянтам (II AB) [4, 8, 9].

Фармакологические стратегии контроля синусового ритма и частоты сердечных сокращений остались без существенных изменений, но усилена позиция рекомендаций по проведению катетерной абляции. Катетерная абляция рассматривается как стратегия первой линии у пациентов с пароксизмальной формой ФП и преследует цели контроля синусового ритма, уменьшения симптомов, рецидивирования и прогрессирования ФП (IA). У пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам на митральном клапане рекомендуется проведение одновременной катетерной абляции (IA) [4, 10, 11].

Рекомендации ESC 2024 г. по лечению повышенного артериального давления и гипертензии вносят ряд изменений, по сравнению с протоколом по данной проблеме 2018 г. С целью облегчения

принятия решения о лечении предложена новая классификация, которая выделяет не повышенное АД (менее 120/70 мм рт. ст.), повышенное АД (120-129/70-79 мм рт.ст.) и гипертензию (140/90 и выше мм рт.ст.) [12].

Для оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий для лиц с повышенным давлением в возрасте 40-60 лет рекомендовано использование шкалы SCORE2, а в возрасте 70 лет и более шкалы SCORE2-OP [12, 13, 14].

Прослеживается дальнейшая тенденция более интенсивного контроля АД. Для большинства категорий пациентов с артериальной гипертензией целевым уровнем АД обозначен диапазон 120-129 мм рт. ст., но при условии хорошей переносимости. В том числе это касается пожилых пациентов, больных с сахарным диабетом, умеренной или тяжелой хронической болезнью почек, перенесшим транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт. В то же время, пациентам с клиническими проявлениями тяжелой или умеренной астении, больным в возрасте 85 лет и старше, при наличии ортостатической гипотензии, а также при ожидаемой продолжительности жизни менее 3 лет могут быть рассмотрены индивидуальные и более мягкие целевые уровни АД (например, менее 140/90 мм рт.ст.). Целевым уровнем диастолического АД для всех категорий пациентов звучат показатели 70-79 мм рт.ст. В случае, когда систолическое АД достигло целевого диапазона, а диастолическое АД остается выше 80 мм рт.ст., рекомендуется усиление антигипертензивной терапии [12, 15]. Женщинам с гестационной или хронической артериальной гипертензией во время беременности рекомендуется снижать АД ниже 140/90 мм рт. ст., но диастолическое АД не ниже 80 мм рт.ст. [12, 16].

Всем категориям пациентов с артериальной гипертензией в качестве первого шага медикаментозной терапии рекомендуется двухкомпонентная медикаментозная терапия. Монотерапия рассматривается у пациентов с повышенным артериальным давлением, при условии неэффективности немедикаментозных методов модификации образа жизни. Для большинства пациентов с артериальной гипертензией рекомендуется в качестве первой линии терапии использование четырех классов лекарственных препаратов, продемонстрировавших наиболее эффективное снижение АД и сердечно-сосудистых событий. Это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы кальциевых каналов и тиазидные или тиазидоподобные диуретики, включая индапамид и хлорталидон. Бета-адреноблокаторы также относятся к препаратам первой линии, но используются в определенных клинических ситуациях (ишемия миокарда, перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, тахикардия) [12, 17, 18].

При отсутствии контроля АД на фоне двухкомпонентной медикаментозной терапии рекомен-

дуется добавление третьего препарата. В случае резистентной артериальной гипертензии на фоне использования трех антигипертензивных препаратов, включающих тиазидный или тиазидоподобный диуретик, появляется рекомендация проведения катетерной почечной денервации как одного из методов лечения резистентной гипертензии. Более традиционной у таких пациентов является рекомендация добавления четвертого медикаментозного препарата. Рекомендуется первоначально добавить спиронолктон. В случае его неэффективности и плохой переносимости рекомендуется использование эплеренона вместо спиронолктона, добавление бета-адреноблокатора, а затем возможное использование препаратов центрального действия, альфа-адреноблокаторов или гидралазина [12, 19].

В современной версии клинических рекомендаций обсуждаются особенности тактики ведения особых категорий пациентов с артериальной гипертензией. Так, в разделе артериальной гипертензии в сочетании с сердечной недостаточностью с низкой и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), появляется рекомендация использования, кроме традиционных ИАПФ (БРА при их непереносимости), бета-адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных препаратов, двух классов лекарственных средств, обозначенных в современных европейских рекомендациях по лечению сердечной недостаточности. Это – сакубитрил/валсартан и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, доказавшие свое влияние на прогноз [12, 20]. В главе, посвященной тактике ведения артериальной гипертензии во время беременности рассматривается использование лабеталола, метилдопы, нифедипина. В качестве препарата второй линии звучит гидралазин [12, 16].

Еще одни рекомендации, принятые на европейском кардиологическом конгрессе в этом году посвящены проблеме лечения пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС). Этот термин впервые предложен при разработке предыдущей версии рекомендаций ESC 2019 г. и посвящен категории пациентов с хроническими или стабильными формами ишемической болезни сердца [21].

В рекомендациях ESC 2024 г. обращается внимание на современные тенденции в клинике этих состояний: все реже встречаются пациенты с «классическими» приступами стенокардии и все больше пациентов с разнообразными жалобами, которые необходимо рассматривать как возможные эквиваленты стенокардии. Это могут быть жалобы на боль в груди, вызванную эмоциональным стрессом, одышку или головокружение при физической нагрузке, боль в руках, челюсти, шее или верхней части спины, или переутомление [21, 22].

В разделе инвазивных методов лечения ХКС подробно разбираются состояния, когда, кроме традиционного коронарного шунтирования, может быть, в качестве альтернативного метода лечения, рассмотрено чрескожное вмешательство (ЧКВ) с им-

плантацией стентов. Подчеркивается, что во всех этих ситуациях решение должно приниматься командой специалистов [21, 23].

Целями медикаментозной терапии ХКС являются уменьшение симптомов стенокардии и индуцируемой нагрузкой ишемии, а также профилактика неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Традиционно с целью улучшения прогноза рекомендуется антитромботическая терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты и при ее непереносимости клопидогрела. Впервые обсуждается у пациентов после ЧКВ возможность использования монотерапии тикагрелора. В протоколе подробно обсуждаются подходы к комбинированной антитромботической терапии, в том числе у пациентов с показаниями к использованию оральных антикоагулянтов [21, 24].

Важным направлением улучшения прогноза у пациентов с ХКС является контроль нарушений липидного обмена. Рекомендуется интенсивная терапия статинами с целью достижения ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л и снижения его уровня на 50% и более. У пациентов с повторными атеротромботическими событиями рекомендуется достижение ХС ЛПНП менее 1,0 ммоль/л. В случае недостаточной эффективности максимально переносимой дозы статинов рекомендуется добавление эзетимиба или нового липидснижающего препарата – бемпедоевой кислоты. Рекомендация по использованию бемпедоевой кислоты включена впервые, механизм действия этого препарата приводит к подавлению синтеза ХС ЛПНП. Пациентам, не достигшим целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема статина и эзетимиба, рекомендуется использование PCSK9 [21, 24, 25].

С целью профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий традиционно звучат ИАПФ, а в случае их непереносимости – БРА, имеющие менее убедительную доказательную базу возможности улучшения прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Впервые в протоколе 2024 г. появляется рекомендация использования сакубитрил/валсартана у пациентов с ХКС в сочетании с сердечной недостаточностью с низкой ФВ ЛЖ. Этот препарат в исследованиях, которые включали пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (ишемической этиологии у 60% пациентов) продемонстрировал снижение частоты госпитализации и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с ИАПФ. Кроме того, сакубитрил/валсартан может уменьшать ишемию миокарда из-за его влияния на снижение нагрузки на стенку левого желудочка и улучшение коронарного кровообращения. При последующем анализе показано, что риск коронарных осложнений при применении сакубитрила/валсартана по сравнению с ИАПФ также был достоверно ниже [21, 27, 28].

В направлениях улучшения прогноза обсуждается также использование двух классов препаратов, которые первоначально использовались как антидиабетические лекарственные средства, но в настоящее время продемонстрировали в крупных

рандомизированных исследованиях улучшение сердечно-сосудистого прогноза и у пациентов без диабета. Европейский протокол 2024 г. рекомендует назначение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 пациентам с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий независимо от целевого уровня Hb1Ac и независимо от сопутствующего приема сахароснижающих препаратов (IA) [21, 29].

Эмпирическая антиангинальная медикаментозная терапия направлена на контроль симптомов, обеспечивая при этом приемлемую переносимость и приверженность пациента к лечению. В зависимости от особенностей гемодинамических показателей предлагается эмпирический поиск наиболее эффективного варианта моно- или комбинированной терапии у конкретного пациента с использованием традиционных антиишемических препаратов, перечень которых не изменился в последних рекомендациях [21].

Отсутствие четко сформулированного алгоритма назначения антиишемической терапии эксперты объясняют тем, что нет убедительных доказательств, полученных в результате прямых сравнительных исследований, что некоторые антиангинальные препараты более эффективно уменьшают симптомы, чем другие. Не проводилось крупных рандомизированных исследований, где исторически первые классы антиишемических препаратов (нитраты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) сравнивались с группами препаратов, которые стали использоваться значительно позже (ивабрадин, никорандил, ранолазин, триметазидин). Нет доказательств приоритета какого-либо класса антиишемических препаратов в улучшении долгосрочных сердечно-сосудистых исходов в категории пациентов с хроническими коронарными синдромами в целом [21, 30].

Литература

- 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases: Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN), and the European Society of Vascular Medicine (ESVM). *European Heart Journal*, ehae179, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>
- Dolmaci O.B., El Mathari S., Driessen A.H.G., et al. Are thoracic aortic aneurysm patients at increased risk for cardiovascular diseases? *J Clin Med*. 2023;12:272.
- Saratzis A., Jaspers N.E.M., Gwilym B., et al. Observational study of the medical management of patients with peripheral artery disease. *Br J Surg*. 2019;106:1168-77.
- 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, ehae176, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
- Pinho-Gomes A.C., Azevedo L., Copland E., et al. Blood pressure-lowering treatment for the prevention of cardiovascular events in patients with

- atrial fibrillation: an individual participant data meta-analysis.* PLoS Med.2021;18:e1003599.
6. Middeldorp M.E., Pathak R.K., Meredith M., et al. PREVENTion and regReSSive effect of weight-loss and risk factor modification on atrial fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace*.2018;20:1929-35.
 7. Voskoboinik A., Kalman J.M., De Silva A., et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med*.2020;382:20-8.
 8. Chao T.F., Lip G.Y.H., Liu C.J., et al. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*.2018;71:122-32.
 9. Bezabhe W.M., Bereznicki L.R., Radford J., et al. Stroke risk reassessment and oral anticoagulant initiation in primary care patients with atrial fibrillation: A ten-year follow-up. *Eur J Clin Invest*.2021;51:e13489.
 10. Andrade J.G., Wells G.A., Deyell M.W., et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:305-15.
 11. Wazni O.M., Dandamudi G., Sood N., et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:316-24.
 12. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*, ehae178, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>.
 13. SCORE Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*.2021;42:2439-54.
 14. SCORE OP working group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*.2021;42:2455-67.
 15. Rahimi K., Bidel Z., Nazarzadeh M., et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398:1053-64
 16. Martínez-Vizcaino V., Sanabria-Martínez G., Fernández-Rodríguez R., et al. Exercise during pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders: an umbrella review of randomised controlled trials and an updated meta-analysis. *BJOG*.2023;130:264-75.
 17. Etebad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387:957-67.
 18. Ziff O.J., Samra M., Howard J.P., Bromage D.I., et al. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med*.2020;18:103.
 19. Krieger E.M., Dräger L.F., Giorgi D.M.A., et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (resistant hypertension optimal treatment). *Hypertension* 2018.;71:681-90.
 20. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*.2021;42:3599-726.
 21. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, ehae177, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
 22. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*.2021;42:3227-337.
 23. Calborean P.A., Grebenisan P., Nistor I.A., et al. Prediction of 3-year all-cause and cardiovascular cause mortality in a prospective percutaneous coronary intervention registry: machine learning model outperforms conventional clinical risk scores. *Atherosclerosis*.2022;350:33-40.
 24. Ono M., Hara H., Kawashima H., et al. Ticagrelor monotherapy versus aspirin monotherapy at 12 months after percutaneous coronary intervention: a landmark analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*.2022;18:e377-88.
 25. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*.2020;41:111-88.
 26. Nissen S.E., Lincoff A.M., Brennan D., et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *New Engl J Med*.2023;388:1353-64.
 27. Prosser H.C., Peck K.Y., Dinh D., et al. Role of renin-angiotensin system antagonists on long-term mortality post-percutaneous coronary intervention in reduced and preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol*.2022;111:776-86.
 28. Mogensen U.M., Kober L., Kristensen S.L., et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF. *Am Heart J*.2017;188:35-41.
 29. Marx N., Federici M., Schütt K., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*.2023;44:4043-140.
 30. Ferrari R., Pavasini R., Camici P.G., et al. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J*.2019;40:190-4.

Влияние различных патогенетических механизмов синдрома гиперпролактинемии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин пременопаузального возраста

В.С. Иванов, В.В. Смирнов, С.Н. Иванов, Р.Д. Думбадзе, А.Б. Шаповалова, А. Аббас, Т.Н. Макеева

The influence of various pathogenetic mechanisms of hyperprolactinemia syndrome on the risk of developing cardiovascular diseases in premenopausal women

V.S. Ivanov, V.V. Smirnov, S.N. Ivanov, R.D. Dumbadze, A.B. Shapovalova, A. Abbas, T.N. Makeeva

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, г. Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО СПбГПМУ ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И.Мечникова. г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: гиперпролактинемия, ремоделирование миокарда, артериальная гипертензия, кардиомиопатия, каберголин, пременопауза, гомоцистеин, липидный профиль плазмы, сердечно-сосудистая система

Резюме

Влияние различных патогенетических механизмов синдрома гиперпролактинемии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин пременопаузального возраста

В.С. Иванов, В.В. Смирнов, С.Н. Иванов, Р.Д. Думбадзе, А.Б. Шаповалова, А. Аббас, Т.Н. Макеева

Патологические аспекты гиперпролактинемии в настоящее время хорошо изучены и в основном затрагивают изменения в репродуктивной системе. Независимо от причины гиперпролактинемии,

Владимир Сергеевич Иванов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Контактная информация: v.sivanov@yandex.ru, г. Санкт-Петербург, Россия (194100 ул. Литовская, д.2)

Виктор Владимирович Смирнов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Контактная информация: vs@tdom.biz, г. Санкт-Петербург, Россия (194100, ул. Литовская, д.2).

Сергей Николаевич Иванов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Контактная информация: s.n.ivanov1954@gmail.com, г. Санкт-Петербург, Россия (194100, ул. Литовская, д.2).

Раули Джемалович Думбадзе – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Контактная информация: dumbadze.r.d@gmail.com, г. Санкт-Петербург, Россия (194100 ул. Литовская, д.2).

Анна Борисовна Шаповалова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Контактная информация: annashapovalova@yandex.ru, г. Санкт-Петербург, Россия (194100 ул. Литовская, д.2).

Али Аббас – студент Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Контактная информация: v.sivanov@yandex.ru, г. Санкт-Петербург, Россия (194100 ул. Литовская, д.2).

Татьяна Николаевна Макеева – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ФГБОУ ВО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Контактная информация: dumbadze.r.d@gmail.com, г. Санкт-Петербург, Россия (191015, ул. Кирочная д. 41).

неблагоприятные изменения включают, прежде всего, дисменорею и андрогенизм, а изменения в молочных железах – галакторею, мастопатию и развитие рака молочной железы. Патологические эффекты гиперпролактинемии на другие органы и системы, включая сердечно-сосудистую, изучены меньше. Немногочисленные исследования позволяют предположить, что повышенный уровень пролактина может влиять на сердечно-сосудистый риск и вызывать ремоделирование миокарда, артериальную гипертензию, гипергомоцистеинемию и аномальные липидные профили плазмы. Женщины в менопаузе особенно уязвимы в этом отношении, поскольку кардиопротекторный эффект эстрогена значительно снижается. В данной статье рассматривается влияние гиперпролактинемии на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний у женщин пременопаузального возраста.

Цель исследования: оценить влияние гиперпролактинемии на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у женщин пременопаузального возраста.

Материал и методы: Обследованы три группы женщин пременопаузального возраста. У пациенток первой группы (n=26) ранее была диагностирована аденома гипофиза, они получали лечение каберголином и поддерживали целевой уровень пролактина в течение не менее двух лет. Пациентки второй группы также имели пролактиномы, а МРТ гипофиза показала высокий уровень пролактина, но эти пациентки по разным причинам не получали пролактинопонижающую терапию (n=21). Третью группу составили пациенты с идиопатической гиперпролактинемией, не получавшие пролактинопонижающую терапию (n=19). Пациенты всех трех групп проходили общеклиническое обследование и ежедневное профильное измерение артериального давления. Измерялись ЭКГ, ЭХОКГ, липидограмма, гомоцистеин и другие маркеры сердечно-сосудистого риска.

Результаты исследования показали, что патологическая гиперпролактинемия, независимо от ее этиологии, влияет на развитие сердечно-сосудистой патологии у женщин пременопаузального возраста.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, ремоделирование миокарда, артериальная гипертензия, кардиомиопатия, каберголин, менопауза, гомоцистеин, липидный профиль плазмы, сердечно-сосудистая система.

Abstract

The influence of various pathogenetic mechanisms of hyperprolactinemia syndrome on the risk of developing cardiovascular diseases in premenopausal women

V.S. Ivanov, V.V. Smirnov, S.N. Ivanov, R.D. Dumbadze, A.B. Shapovalova, A. Abbas, T.N. Makeeva

The pathologic aspects of hyperprolactinemia are now well understood and mainly involve changes in the reproductive system. Regardless of the cause of hyperprolactinemia, adverse changes include primarily dysmenorrhea and androgenism, and changes in the mammary glands include galactorrhea, mastitis, and the development of breast cancer. The pathologic effects of hyperprolactinemia on other organs and systems, including the cardiovascular system, are less well studied. Few studies suggest that elevated prolactin levels may affect cardiovascular risk and cause myocardial remodeling, arterial hypertension, hyperhomocysteinemia, and abnormal plasma lipid profiles. Menopausal women are particularly vulnerable in this regard because the cardioprotective effect of estrogen is significantly reduced. This article examines the impact of hyperprolactinemia on the occurrence of cardiovascular disease in premenopausal women.

Purpose of the study: To evaluate the influence of hyperprolactinemia on the development of cardiovascular diseases in premenopausal women.

Materials and Methods: Three groups of premenopausal women were examined. Patients of the first group (n=26) had previously been diagnosed with pituitary adenoma, treated with cabergoline and maintained the target prolactin level for at least two years. Patients in the second group also had prolactinomas and pituitary MRI showed high prolactin levels, but these patients did not receive prolactin-lowering therapy for various reasons (n=21). The third group consisted of patients with idiopathic hyperprolactinemia who did not receive prolactin-lowering therapy (n=19). Patients in all three groups underwent general clinical examination and daily profile measurement of blood pressure. ECG, echocardiography, lipidogram, homocysteine and other markers of cardiovascular risk were measured.

The results of the study showed that pathologic hyperprolactinemia, regardless of its etiology, affects the development of cardiovascular pathology in premenopausal women.

Keywords: hyperprolactinemia, myocardial remodeling, arterial hypertension, cardiomyopathy, cabergoline, menopause, homocysteine, plasma lipid profile, cardiovascular system.

Синдром гиперпролактинемии – одна из самых распространенных эндокринных патологий и одна из важнейших причин нарушений репродуктивной функции после сахарного диабета 2 типа и заболеваний щитовидной железы. Влияние высокого уровня пролактина на развитие патологии молочных желез хорошо изучено. Однако существуют некоторые различия в подходах к лечению гиперпролактинемии в зависимости от ее этиологии. Например, влияние идиопатической гиперпролактинемии на различные патологические процессы, в том числе на репродуктивную функцию, часто недооценивается, и таким пациенткам не рекомендуется лечение агонистами дофамина или, в лучшем случае, рекомендуется контрацептивная терапия для контроля менструального цикла [9, 13]. Кроме того, роль гиперпролактинемии в развитии патологических процессов в других системах (особенно сердечно-сосудистой) до сих пор не до конца изучена. Особенно уязвимой группой в этом отношении являются женщины в менопаузе. Это связано с тем, что в этот период снижается защитная роль эстрогенов, что приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний; в терминологии ВОЗ выделяется понятие пременопаузы, под которым понимается возрастной интервал от 40 лет до первого нерегулярного цикла [8]. Повышенный уровень пролактина может влиять на возникновение артериальной гипертензии несколькими механизмами. Первый – это активация ренин-ангиотензиновой системы. Рецепторы пролактина находятся в почках. Стимуляция этих рецепторов активирует РААС, что приводит к задержке натрия и воды. Кроме того, высокий уровень пролактина увеличивает реабсорбцию натрия и воды независимо от активации РААС, что приводит к повышенной задержке жидкости как в кишечнике, так и в почках. На экспериментальных животных моделях было показано, что высокие концентрации пролактина оказывают прямое вазоконстриктивное действие, повышая ОПСС и способствуя развитию артериальной гипертензии; рецепторы для АДГ также активируются тирозинкиназами. Кроме того, повышенная концентрация пролактина может способствовать увеличению концентрации катехоламинов за счет повышения активности ферментов, ответственных за синтез катехоламинов (в основном тирозингидроксилазы). Существуют различные мнения о влиянии повышенной концентрации пролактина на функцию эндотелия. Считается, что пролактин оказывает двойственное влияние на активность эндотелиальной NO-синтазы. При некоторых обстоятельствах повышенная концентрация пролактина стимулирует активность eNOS и увеличивает синтез оксида азота в эндотелии. Однако в других условиях повышенная концентрация пролактина может подавлять активность eNOS. Механизм этого подавления может включать воздействие на сигнальные пути. Во-первых, путь янус-киназы 2 (JAK2)/сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 5 (STAT)

подавляет активность eNOS, что приводит к снижению синтеза оксида азота. Янус-киназы (JAK) относятся к семейству тирозинкиназ, участвующих в сигнальных путях, связанных с цитокиновыми рецепторами, и стимулируют выработку различных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли TNF- α) и интерлейкина 1 β , которые не только активируют РААС, но и способствуют системному синтезу оксида азота и воспалению, а также способствуют инициации воспаления [1]. Помимо Янус-киназы, в развитии артериальной гипертензии могут играть роль тирозинкиназы инсулиновых рецепторов, стимуляция которых приводит к увеличению секреции ренина и активации РААС при снижении уровня глюкозы в крови [16].

Высокий уровень пролактина может привести к повышению уровня андрогенов, что может повлиять на липидный профиль. Пролактин влияет на синтез андрогенов у женщин несколькими способами. Во-первых, он подавляет выработку ФСГ (фолликулостимулирующего гормона) и ЛГ (лютеинизирующего гормона), что приводит к снижению синтеза эстрогенов в яичниках и относительному дефициту андрогенов у женщин. Высокая концентрация пролактина приводит к нарушению овуляции и гиперплазии стромы яичника, состоящей из соединительной ткани гранулезных и крибриформных клеток, что в первую очередь приводит к синтезу андростендиона в яичнике [1, 7, 12]. Клетки яичек вырабатывают как эстрадиол, так и андрогены, особенно андростендион (A4), предшественник тестостерона. Андрогены оказывают противоположное действие на мужчин и женщин. У женщин с вторичным синдромом поликистозных яичников развитие гиперандрогенемии сопровождается увеличением количества висцерального жира и снижением активности липопротеинов и триглицерид-липазы. У женщин в менопаузе андрогены увеличивают отложение висцерального жира, стимулируют отложение абдоминального жира и подавляют выработку лептина адипоцитами. Таким образом, высокий уровень пролактина у женщин может вызывать атерогенные изменения липидного профиля плазмы [10, 11]. Существует также четкая взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и сердечно-сосудистой патологией. Гиперпролактинемия ингибирует превращение гомоцистеина в метилтетрагидрофолат, снижая его обратное превращение в метионин и уменьшая экспрессию гена метилтетрагидрофолат-редуктазы (МТГР) [19]. Было выдвинуто предположение о влиянии высокого уровня пролактина на ремоделирование миокарда. Пролактин воздействует на кардиомиоциты, стимулируя синтез коллагена в кардиомиоцитах и способствуя фиброзу миокарда. Высокий уровень пролактина приводит к повышению сосудистого тонуса, повышению артериального давления и гипертрофии левого желудочка [3, 21, 22]. Эти изменения в миокарде влияют на сердечную функцию и могут привести к развитию вторичной кардиомиопатии, нарушениям сер-

дечного ритма и сердечной недостаточности, в зависимости от интенсивности и продолжительности воздействия.

Цель работы

Проанализировать влияние высокого уровня пролактина на развитие сердечно-сосудистой патологии у женщин пременопаузального возраста.

Материал и методы

Обследованы три группы пременопаузальных женщин в возрасте 40-47 лет с синдромом гиперпролактинемии. Пациентки 1-й группы (n-26), средний возраст 44,6±2,6 года, имели пролактин-секретирующие аденомы гипофиза, получали лечение каберголином и поддерживали целевой уровень пролактина в течение не менее двух лет. Пациенты группы 2 также имели пролактиномы и повышенный уровень пролактина по данным МРТ гипофиза, но по разным причинам не получали пролактинопонижающую терапию (средний возраст пациентов группы 2 составил 42,8±3,5 года). Средний возраст пациентов 3-й группы (n-19) с идиопатической гиперпролактинемией составил 43,9±3,4 года, и эти пациенты не получали пролактин-снижающую терапию во время исследования. Также были проанализированы липидограмма, уровень гомоцистеина, интерлейкина-6 и других маркеров сердечно-сосудистого риска.

Пациенты с лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией, гипотиреозом, нарушением функции почек, хронической болезнью почек (ХБП) стадии С3а и выше, хроническими заболеваниями печени и андрогенизмом надпочечников были исключены. Также исключались пациентки в менопаузе. Для исключения макропролактинемии оценивались средние уровни общего пролактина и макропролактина. Поскольку у большинства пациенток обеих групп наблюдалась дисменорея вплоть до аменореи, обследование проводилось строго натощак в соответствии со всеми рекомендациями, за исключением того, что измерение пролактина рекомендовалось проводить в определенные дни цикла. Также в трех группах пациенток были проанализированы уровни андрогенов – андростендиона и дигидротестостерона. Исследование проводилось на базе клиники MEDIS. Полученные данные были обработаны методом статистического анализа с использованием программы Excel 5.0. Достоверность показателей оценивали по критерию хи-квадрат Пирсона.

Результаты

Средний уровень пролактина у пациенток 1-й группы составил 286,22 ± 45,1 мЕд/л, у пациенток 2-й и 3-й групп был закономерно выше – 881,89 ± 78,9 и 692,22 ± 63,2 мЕд/л ($p < 0,01$), 66 ± 21,1 мЕд/л,

закономерно ниже, чем в группах 2 246 ± 43,2 и 3 242 ± 48,6 мЕд/л ($p < 0,01$). Уровень макропролактина был ниже 40% во всех трех группах, что позволило исключить явление макропролактинемии.

Клиническая характеристика обследованных групп женщин представлена в таблице 1.

Выводы

Данное исследование наглядно демонстрирует, что патологическая гиперпролактинемия у женщин пременопаузального возраста может негативно влиять на сердечно-сосудистую систему и различными путями участвовать в формировании сердечно-сосудистых патологий. Некоторые механизмы, запускающие развитие артериальной гипертензии, связаны с задержкой жидкости в кишечнике, а также с увеличением ОЦК за счет активации тирозинкиназных рецепторов и РААС. Высокое артериальное давление может способствовать развитию вторичной кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности, вызывая ремоделирование миокарда левого желудочка [20, 21]. Активация тирозинкиназных рецепторов, особенно рецепторов JAK-2 (янус-киназа-2, тирозинкиназа инсулинового рецептора и тирозинкиназа EGFR), стимулирует ренин-ангиотензиновую систему и приводит к развитию артериальной гипертензии [4, 6, 17]. Помимо активации РААС, высокий уровень пролактина может активировать и другие тирозинкиназы, например EGFR-тирозинкиназу, которая участвует в регуляции роста и выживания клеток и стимулирует развитие различных видов рака, в том числе некоторых злокачественных новообразований легких, FGFR-тирозинкиназы (фактора роста фибробластов), которая стимулирует пролиферацию фибробластов и связана с некоторыми злокачественными опухолями, и апоптоз-ассоциированная тирозинкиназа (AATK), участвующую в регуляции апоптоза (запрограммированной клеточной смерти). Кроме того, высокий уровень пролактина активирует ген HER2/neu – рецепторный белок, принадлежащий к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Аномальная активация этой тирозинкиназы приводит к развитию особо агрессивного рака молочной железы [5, 18].

Патологическая гиперпролактинемия способствует снижению кардиопротекторного потенциала эстрогенов, а в некоторых случаях – снижению уровня эстрогенов при повышенной продукции андрогенов (в основном, андростендиона) яичниками [14]. Для женщин с гиперпролактинемией часто характерны увеличение массы тела и внешняя маскулинизация на фоне андрогениемии, инсулинорезистентности и дислипидемии [9, 10]. В результате этих процессов для данной популяции пациентов характерно развитие окислительного стресса, склонность к гиперкоагуляции, повышение уровня потенциально атеросклеротических фракций липидного профиля плазмы и нарушение работы

Клиническая характеристика обследованных групп женщин с гиперпролактинемией

Показатель	Группы сравнения			p
	1 группа n-26	2 группа n-21	3 группа n-19	
Возраст, годы	44,6±2,6	42,8±3,5	43,9±3,4	>0,05
Рост	167±4,7	163±4,1	164±5,4	>0,05
Вес	60±4,3	64±6,4	66±3,7	>0,05
Калий, ммоль/л	4,1±0,3	3,99±0,2	4,0±0,3	>0,05
Магний, ммоль/л	0,89±0,1	0,93±0,1	0,95±0,1	>0,05
Общий кальций, ммоль/л	2,44±0,3	2,41±0,2	2,47±0,2	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,53±1,6	5,27±1,4	5,7±1,9	>0,05
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,54±0,2	3,35±0,2	3,02±0,2	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,81±0,1	2,17±0,2	2,11±0,2	<0,05
Гомоцистеин мкмоль /л	6,7±1,4	13,7±1,5	13,7±0,8	<0,01
Дигидротестостерон пг/мл	367,1±147,1	611,1±107,1	593,1±193,1	<0,01
Андростендион	8,9±1,3	20,7±1,3	19,3±1,3	<0,01
Интерлейкин – 6 пг/мл	2,7±0,5	3,4±0,3	3,6±0,3	>0,05
Артериальная гипертензия %	15,38%	38,1%	31,1%	<0,01
Артериальная гипертензия абс	4	8	6	<0,01
Артериальная гипертензия 1 степени, %	11,5%	23,8%	21,1%	<0,01
Артериальная гипертензия 1 степени абс	3	5	4	
Артериальная гипертензия 2 степени, %	3,8%	14,3%	10,5%	<0,01
Артериальная гипертензия 2 степени абс	1	3	2	
↓ ST–T с глубоким зубцом T в отведениях V ₁ –V ₆ , %	15,38%	33,3%	26,3%	<0,01
↓ ST–T с глубоким зубцом T в отведениях V ₁ –V ₆ , абс	4	7	5	
Атриовентрикулярная блокада I степени, %	7,7%	14,2%	10,5%	<0,05
Атриовентрикулярная блокада I степени, абс	2	3	2	
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, %	23,1%	38,1%	31,5%	<0,05
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, абс	6	8	6	
Фракция выброса, %	69,4±4,6	66,3±6,9	62,1±5,7	>0,05
Масса миокарда левого желудочка	121±5,7	147±6,1	145±5,9	<0,01
Индекс массы миокарда, г/м ²	73,4±4,4	86,8±4,2	84±4,4	<0,01
ТЗС	9,1	9,0	9,2	
ОТС ЛЖ	0,41	0,37	0,40	
ТМЖП	8,7	8,6	9,3	
Конечный систолический размер левого желудочка, мм	35,5±1,8	38,1±1,9	37,4±1,8	>0,05
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	42,9±0,7	48,7±1,6	46,4±1,7	<0,01
Левое предсердие	38,4±1,2	39,1±1,1	39,2±1,2	>0,05

антиоксидантных систем [11,14, 22]. Высокий уровень пролактина приводит к повышению уровня гомоцистеина за счет снижения его обратного преобразования в метионин. В медицинском сообществе существует общее мнение, что высокий уровень гомоцистеина является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, несмотря на значительное количество исследований, до сих пор нет четкого представления о том, что снижение уровня гомоцистеина уменьшает риск фатальных сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, современное понимание роли гомоцистеина требует, как минимум, мониторинга и коррекции его уровня и при необходимости может рассматриваться как часть стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Исследования показывают, что патологическая гиперпролактинемия у женщин пременопаузального возраста, независимо от ее этиологии, может рассматриваться как дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии и должна корректироваться с помощью медикаментозных средств [7, 23]. Патологические последствия гиперпролактинемии следует учитывать не только в контексте репродуктивного здоровья, эндокринной и сердечно-сосудистой патологии, но и при развитии многих онкологических заболеваний, контроле психологического состояния пациентов и развитии остеопороза. Роль пролактина в регуляции систем организма не ограничивается аспектами репродуктивной деятельности, а гораздо более многогранна и требует дальнейших исследований [9, 13, 15].

Литература

1. Али Н., Каледина Е.А., Петяева В.А., Строев Ю.И. «Гиперпролактинемия и аутоиммунитет» *Клиническая патофизиология* 2016 Т.22 № 1. С72-79
2. Иванов В.С., Иванов С.Н., Смирнов В.В., Абзалова А.М., Кузнецова К.А., Садрисламов Б.Р. «Предикторы развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без структурных изменений сердца при выявлении желудочковых экстрасистол» *Крымский терапевтический журнал*. 2023. №4. С.42-46
3. Бондарев С.А., Смирнов В.В., «Клинико-инструментальные особенности сердца на фоне хронического физического или психоэмоционального стресса» *Терапевт* 2018 № 5С. 22-25.
4. Галенко А.С., Иванов В.С., Иванов С.Н., Эйрих С.В. «Оценка возможных рисков и подходы к лечению предсердной экстрасистолии» *Крымский терапевтический журнал*. 2022. №2. С.42-46
5. Олесин А.П., Константинова П.В., Иванов В.С. «Использование антиаритмической фармако- и модулированной кинезотерапии при первичной профилактике фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом». *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022. Т10. №34. С. 5-13
6. Олесин А.П., Константинова П.В., Иванов В.С. «Больные метаболическим синдромом с внеочередными предсердными комплексами: оценка временного диапазона возникновения фибрилляции предсердий при выявлении потенциального риска ее развития (проспективное исследование)». *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022. Т7. №1. С. 27-32
7. Колесникова Г.С., Мальшиева Н.М., Зураева З.Т. «Определение референсных интервалов пролактина для разных возрастных групп» *проблемы эндокринологии* 2023 Т. 69. № 3 С16-23.
8. Российское общество акушеров-гинекологов менопауза и климактерическое состояние у женщины: Клинические рекомендации 2021
9. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Канавец Н.С., «Особенности практического подхода к диагностике и лечению гиперпролактинемий различного генеза у женщин репродуктивного возраста» *Медицина: теория и практика* 2023 Т.8 № 4 С.247-256.
10. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Карповская Е.Б. «Актуальные

вопросы комплексной терапии инсулинорезистентности и нарушенной углеводного обмена у спортсменок с синдромом поликистозных яичников» *Медицина: теория и практика* 2022 Т.7. № 2 С.23-28.

11. Смирнов В.В., Семенова Ю.Б., Яворский Е.В. «Высокие спортивные результаты и проблема артериальной гипертензии у женщин с синдромом поликистозных яичников» *Медицина: теория и практика* 2022 Т.7. № 1. С.27-32.
12. Смирнов В.В., Семенова Ю.Б., Яворский Е.В., Шаповалова А.Б., Иванов В.С., Худякова Н.В., Хасанова Е.Н., Матвеева Н.Н. «Высокие спортивные результаты и проблема артериальной гипертензии у женщин с синдромом поликистозных яичников» *Медицина: теория и практика*. 2022. Т. 7. №1. С. 27-32.
13. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Иванов В.С., Иванов С.Н., Карповская Е.Б., Худякова Н.В., Матвеева Н.Н. «Актуальные вопросы комплексной терапии инсулинорезистентности и нарушения углеводного обмена у спортсменок с синдромом поликистозных яичников» *Медицина: теория и практика*. 2022. Т. 7. №2. С. 23-28.
14. Тайц А.Н., Воробцова П.Н., Курдынко А.В., «Патофизиологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников» *Медицина: теория и практика* 2018 Т.3 № 2 С.19-25.
15. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Иванов В.С., Худякова Н.В., Яворский Е.В., Бондарев С.А., Полова В.В. «Метаболизм костной ткани при яичниковой гиперандрогении у бывших спортсменок молодого возраста с синдромом поликистозных яичников». *Медицина: теория и практика*. 2021. Т.6. № 2 С. 3-10.
16. Олесин А.П., Константинова П.В., Иванов В.С., Тютелева Н.Н. «Клиническая оценка определения предикторов развития аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с желудочковой экстрасистолью без структурных изменений сердца (клинико-экспериментальное исследование)» *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т.28. №55. С. 28-29
17. Тюляндин С.А., Носов Д.А. «ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального роста у больных: немелкоклеточным раком легкого; 10 лет спустя» *злокачественные опухоли* 2012 Т.1. № 2 С6-14.
18. Олесин А.П., Константинова П.В., Иванов В.С., Тютелева Н.Н. «Желудочковая экстрасистолия у пациентов без структурных изменений сердца: клиническое значение определения предикторов формирования аритмогенной кардиомиопатии с позиции механизма развития вентрикулярной эктопии (клинико-экспериментальное исследование)» *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т.28. №55. С. 4
19. Худякова Н.В., Пчелин П.Ю., Шишкин А.Н. «Гипергомоцистемия у мужчин с метаболическим синдромом и ранними стадиями болезни почек» *Артериальная гипертензия* 2017 Т.23. №2 С 141-149.
20. Цахилова С.Г., Акуленко А.В., Сакварелидзе Н.Ю., «Прогнозирование преэклампсии на основе клиникогенетических предикторов» *Вестник новых медицинских технологий*. 2019 №4 С63-69.
21. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Темная Н.В., «Влияние ожирения на ремоделирование миокарда у женщин в перименопаузе» *вестник Санкт-Петербургского университета Медицина* 2013 № 4 С13-22.
22. Olesin A.I., Konstantinova I.V., Ivanov V.S «Correction to Potentially Modifiable Components of Metabolic Syndrome for the Primary Prevention of Atrial Fibrillation in Comorbid Patients with Premature Atrial Complexes» 2022 Vol 2 P 31-40.
23. Smirnov V.V., Butko D.Y., Beeraka M. «Updates on Molecular Targets and Epigenetic-based Therapies for PCOS» *Reproductive Sciences* 2023 Vol 30 № 3 P 772-786

Обзор возможностей визуализации образовательного материала для совершенствования профессиональных компетенций студентов медицинского и фармацевтического профилей

А.Е. Позднякова, Д.И. Поздняков

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

A.E. Pozdnyakova, D.I. Pozdnyakov

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

Ключевые слова: визуализация, моделирование, образовательная симуляция, видео-лекции, слайд – альбомы

Аннотация

Обзор возможностей визуализации образовательного материала для совершенствования профессиональных компетенций студентов медицинского и фармацевтического профилей

А.Е. Позднякова, Д.И. Поздняков

Медицинское образование во всем мире быстро адаптируется в соответствии с современными вызовами, что обусловлено научно-техническим прогрессом и изменяющимися потребностями населения. Новые образовательные парадигмы требуют инновационных стратегий, включая внедрение новых методов преподавания для повышения усвоения знаний и формирования компетентных специалистов. Студенту важно сформировать умение визуализировать свои знания и, как следствие, представлять их. Моделирование позволяет обучать с помощью управляемого опыта в безопасных условиях, способствуя адекватной и стандартизированной оценке навыков, необходимых для работы в меняющемся мире. Виртуальная реальность привела к значительному росту симуляционного образования. Положительное влияние моделирования на подготовку выпускников, работающих в клинических условиях, заключается в снижении рисков, позволяя специалистам готовиться и предвидеть сложные клинические ситуации. Независимо от формата обучения, лекция остается одним из наиболее распространенных методов преподавания и усвоения знаний в медицинском вузе, но на данном этапе научно-технического прогресса они представлены с ис-

Позднякова Анастасия Евгеньевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, techno.nastya2015@yandex.ru, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Поздняков Дмитрий Игоревич, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, pozdniackow.dmitry@yandex.ru, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

пользованием интерактивных возможностей: слайды, видео. Студенты тратят значительное количество времени на просмотр своих записей лекций, составление стенографических заметок, что оставляет им мало времени для самостоятельного изучения материала. Видео-лекции и слайды облегчают обучение по инклюзивным учебным программам, помогают преодолевать языковые барьеры, улучшают восприятие материала студентов с дислексией и другими специфическими нарушениями.

Ключевые слова: визуализация, моделирование, образовательная симуляция, видео-лекции, слайд – альбомы.

Annotation

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

A.E. Pozdnyakova, D.I. Pozdnyakov

Medical education around the world is rapidly adapting to modern challenges, driven by scientific and technological progress and the changing needs of the population. New educational paradigms require innovative strategies, including the introduction of new teaching methods to enhance learning and create competent professionals. It is important for a student to develop the ability to visualize their knowledge and, as a result, present it. Simulations enable learning through guided experiences in a safe environment, promoting adequate and standardized assessment of the skills needed to work in a changing world. Virtual reality has led to significant growth in simulation education. The positive impact of simulation on the training of graduates working in clinical settings is to reduce risk by allowing practitioners to prepare for and anticipate complex clinical situations. Regardless of the teaching format, the lecture remains one of the most common methods of teaching and learning at a medical school, but at this stage of scientific and technological progress they are presented using interactive capabilities: slides, videos. Students spend a significant amount of time reviewing their lecture notes and taking shorthand notes, leaving them little time to study the material on their own. Video lectures and slides facilitate learning in inclusive curricula, help overcome language barriers, and improve the perception of material for students with specific disabilities.

Keywords: visualization, modeling, educational simulation, video lectures, slide albums

В сфере медицинского и фармацевтического образования особое место имеет визуализация учебного материала, обусловленная научно-техническим прогрессом и необходимостью в усовершенствовании стратегии знаний и восприятия информации в медицинской и фармацевтической среде. Имитационное моделирование стало одной из ведущих моделей образования [1].

Цель модернизации учебного процесса заключается не только в доступности образования, но и в улучшении его качества, стимулировании самостоятельной работы студентов сферы здравоохранения [2]. Цифровое обучение охватывает широкий спектр дидактических мероприятий, характеризующихся их технологическим содержанием, целями / результатами обучения, инструментами измерения, подходами к обучению и условиями проведения. Включает в себя цифровое онлайн – и офлайн-просвещение, массовые открытые онлайн-курсы, системы управления обучением, мобильное цифровое образование (мобильное обучение), геймификацию, дополненную реальность, виртуальную реальность или виртуального пациента [3].

При изучении текстового документа без графической информации одной из основных проблем, затрудняющих понимание материала, является необходимость самостоятельной работы с большим объемом текста и одновременно выделение ключевых мыслей, высказываний и объектов, а также

установление между ними связей. Кроме того, этот процесс затрудняется отсутствием средств визуализации учебной информации. Для достижения эффективности обучения необходимо правильно использовать органы чувств при восприятии и обработке учебного материала. Также важно переходить от конкретного и наглядного мышления к абстрактному и логическому мышлению. Для достижения желаемого эффекта и привлечения внимания у учащихся необходимо применять несколько методов визуализации учебных материалов. Среди этих методов можно выделить повторение, контрастность и эмоциональность [4]. Внедрение слайд-альбомов, схем, моделей в учебный процесс способствует улучшению качества обучения, поскольку развивается критическое и визуальное мышление, активизируется зрительное восприятие и формируется образное представление учебных материалов [5].

Медицинское и фармацевтическое образование, основанное на моделировании и симуляции, обеспечивает безопасную и контролируемую среду для обучения, где знания и навыки отрабатываются в соответствии с высокими стандартами для достижения и поддержания профессиональных компетенций [6]. Симуляция в медицинском обучении была практикована задолго до нашей эры, когда ученики Сушрута Самхита тренировались делать хирургические разрезы на плодах деревьев. Самым ранним симулятором в истории медицины был акушерский

манекен по имени Фантом, сделанный из человеческого таза и мертвого младенца. Фантом позволил обучать методам родоразрешения, что привело к снижению показателей материнской и младенческой смертности. Несомненно, моделирование позволяет в реальной ситуации студенту справиться с минимальными нежелательными явлениями [7, 8].

Считается, что современная эра медицинского моделирования зародилась во второй половине XX века. Моделирование проблемных ситуаций – это мощный инструмент обучения, который позволяет студентам и ординаторам осваивать навыки и знания, как было отмечено выше, в безопасной и контролируемой среде. Такое обучение имитирует реальные сценарии, позволяя обучающимся совершать ошибки без реальных негативных последствий, что способствует их развитию и достижению мастерства в освоении компетенций. Обучение на основе моделирования в здравоохранении ориентировано на освоение большинства навыков, от самых простых процедур до сложных клинических действий, включая взаимодействия с пациентами. Ключевым фактором в этом процессе является уровень реалистичности, называемый «точностью» симуляции. Низкая точность предполагает минимальное внешнее управление или программирование, к числу которых можно отнести тематические исследования, ролевые игры, тренажеры-задания, помогающие студентам разобраться в определенной клинической ситуации или освоить конкретный навык. Высокая точность симуляции, напротив, представляет собой максимально реалистичный опыт, обеспечивающий активное взаимодействие и полное погружение в ситуацию. Например, специальные тренажеры позволяют отработать такие навыки, как лапароскопические операции или эндоскопические процедуры [9]. Важное значение имеет моделирование для проведения межпрофессиональных клинических мероприятий по обеспечению безопасности пациентов, таких как анализ, формулирование и реализацию действий для учащихся [10]. В высшем медицинском обучении на основе симуляции помогает реализовать учебную программу, ориентированную на результаты и освоение профессиональных компетенций, что отличается от установленной системы, основанной на временных рамках. Фармацевтическое образование предполагает освоение ряда профессиональных компетенций, в том числе, изготовление лекарственных препаратов по требованиям медицинских организаций в условиях аптечной организации. Моделирование ситуаций по изготовлению лекарственных форм формирует профессиональные навыки в этой области. По всему миру расположены центры моделирования, включая симуляционные и виртуальные больницы, которые оснащены тем же оборудованием, что и реальные больницы. Это позволяет обучать студентов и повышать квалификацию специалистов, которые уже работают с пациентами. Моделирование является ключевым элемен-

том в непрерывном образовании, направленном на сохранение и улучшение ранее приобретенных навыков в условиях, аналогичных реальной среде. Этот подход имеет значительные преимущества перед другими методологиями, так как позволяет развивать навыки «знать», «уметь делать» и «уметь быть».

Система медицинского и фармацевтического образования включает в себя множество инструментов, обеспечивающих расширенный опыт эрудиции. Внедряются в образовательный процесс компьютерные программы, которые позволяют учащимся работать со случаями, используя клинические знания и навыки принятия важных решений. Виртуальная реальность – это среда, которая имитирует погружение и создается путем объединения компьютерных изображений и интерфейсных устройств. В ней могут быть визуальные стимулы, звук, движение и даже запах. Может включать в себя компьютерные клинические симуляции, обучающие задания и ролевые игры, а также полномасштабные виртуальные клинические среды, которые максимально приближены к реальной жизни. В этих средах используются обученные люди и технологии для имитации клинических проблем, состояний и событий, связанных с медициной [11].

Как правило, высокоточные медицинских симуляторы представляют собой манекены с компьютерным управлением. Они позволяют будущим медицинским работникам наблюдать за дыханием имитируемого пациента, его реакцией на терапию, компьютерные встроенные программы обеспечивают передачу данных о жизненно важных показателях. Интеграция обучения на основе симуляции в высшем медицинском образовании позволяет изучать и оценивать различные навыки, в том числе коммуникации, лидерства и работы в команде. Вместе с другими эффективными методами, это может быть использовано как дополнительный способ оценки компетентности перед началом самостоятельной практики, а также улучшения клинического мышления и профессионализма [12, 13].

В сравнении с классическими способами обучения, моделирование обеспечивает безопасную и стандартизованную для всех среду, дает возможность избежать риска для пациентов и студентов, позволяет планировать процесс с использованием заранее разработанных учебных модулей. Моделирование проблемных ситуаций – инструмент, который позволяет студентам освоить навыки решения проблем, не боясь последствий. Эта методика, использующая имитацию реальной ситуации, дает возможность предусмотреть разные варианты действий и оценить их результаты, не рискуя в реальном мире. Студент может наблюдать результаты своих действий в режиме реального времени и немедленно анализировать их, выявлять ошибки и корректировать свои действия. Это значительно ускоряет процесс обучения и помогает студенту осознать свои слабые стороны, чтобы со-

средоточиться на их устранении. Для преподавателей симуляции также являются удачным образовательным рычагом, так как могут создавать контролируемую учебную среду в различных ситуациях, включая нестандартные сценарии, а также в случаях, когда доступность является проблемой. К достоинствам данного метода относят возможность остановки симуляции в любой момент для проведения обсуждения, а также осуществление видео- и аудиозаписи для последующего ознакомления и анализа обучаемым. К сожалению, симуляционные центры и имитационное оборудование могут быть дорогостоящими, требуют участия IT-специалистов для настройки, эксплуатации приборов, что не обеспечивает широкую доступность таких технологий.

Существуют образовательные системы дополнительной реальности, позволяющие интегрировать сгенерированные в цифровом виде трехмерные изображения с реальными воздействиями окружающей среды. Используют цифровые объекты, такие как смартфоны, планшеты или другие устройства, для создания высоко стимулирующей среды обучения и погружения в практический опыт [14]. Виртуальная реальность позволяет получить имитируемый опыт, достигаемый с помощью комбинации физических устройств для тактильного ощущения и компьютерного программного обеспечения для создания захватывающей и интерактивной среды, делающей искусственную реальность кажущейся реалистичной [15]. Эффективность этой интерактивной формы обучения значительно возросла благодаря повышению доступности, стоимости и технических характеристик. Виртуальные ситуации могут помочь обучаемым развить клинические навыки и компетентность, критическое мышление, что обеспечит в будущем безопасность пациентов. При сравнении времени и затрат, связанных с физическими или очными процедурами, система виртуальной реальности обеспечивает более доступное обучение, в сравнении с симуляционными тренажерами. Использование виртуальной реальности в дополнение к дидактическому образованию позволяет студентам практиковать свои навыки, развить компетентность и уверенность в себе, что является неотъемлемой частью в работе с пациентами.

Для более качественной подготовки к занятиям студенты не обходятся без аудио- и видеолекций, электронных справочников и энциклопедий, виртуальных библиотек, телеконференций, интерактивных учебных пособий и мультимедийных тренажеров. Эти средства стали неотъемлемой частью их повседневной жизни.

Видеолекции занимают особое место среди технологий передачи знаний и навыков из-за своей наглядности и высокой эффективности. Они позволяют максимально приблизить обучение к очному формату и предоставляют возможность виртуального присутствия на занятиях. Используя мультимедийность, трехмерную визуализацию, анимации и безграничные возможности компьютерной гра-

фики, виртуальные уроки обеспечивают более наглядное изучение материала, чем в аудитории [16].

Выводы

Целью программ высшего как медицинского, так и фармацевтического образования является подготовка компетентных специалистов. Однако определение наиболее эффективного способа оценки конкретной компетенции иногда может быть сложной задачей из-за различных факторов. Моделирование дает возможность воссоздать ситуацию, позволяющую студенту испытать представление о реальном событии с целью обучения, тестирования или получения навыка. Можно сказать, что моделирование с целенаправленной практикой может быть более эффективным, чем традиционное клиническое медицинское образование, для развития определенных навыков клинической практики. Современные образовательные платформы, виртуальная реальность и всевозможные компьютерные программы позволяют максимально визуализировать текстовую информацию и донести ее до студента в доступном для запоминания формате.

Литература

1. Leiphakpam P. D., Armijo P. R., Are C. *Incorporation of Simulation in Graduate Medical Education: Historical Perspectives, Current Status, and Future Directions* // *Journal of medical education and curricular development*. 2024. № 11. P. 23821205241257329. <https://doi.org/10.1177/23821205241257329>
2. Herrera-Aliaga E., Estrada L. D. *Trends and Innovations of Simulation for Twenty First Century Medical Education* // *Frontiers in public health*. 2022. № 10. P. 619769. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.619769>
3. Kyaw B. M., Posadzki P., Paddock S., Car J. et al. *Effectiveness of Digital Education on Communication Skills Among Medical Students: Systematic Review and Meta-Analysis by the Digital Health Education Collaboration* // *Journal of medical Internet research*. 2019. T. 21, № 8. P. 12967. <https://doi.org/10.2196/12967>
4. Рыбкин С. А. *Визуализация и дизайн электронных учебных материалов* // *Высшее образование сегодня*. 2011. № 1. С. 72-74.
5. Лекнева Л. П., Позднякова А. Е. *Визуализация учебного материала как инструмент повышения качества образования* // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024. Т. 23, № 6. С. 172.
6. Lateef F. *Simulation-based learning: just like the real thing* // *J Emerg Trauma Shock*. 2010. T. 3, № 4. С. 348-352. [10.4103/0974-2700.70743](https://doi.org/10.4103/0974-2700.70743)
7. Cooper J.B., Taqueti V.R. *A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training* // *Postgrad Med J*. 2008. T. 84, № 997. С. 563-570. [10.1136/qshc.2004.009886](https://doi.org/10.1136/qshc.2004.009886)
8. Rosen K.R. *The history of medical simulation* // *J Crit Care*. 2008. T. 23, № 2. С. 157-166. [10.1016/j.jcrr.2007.12.004](https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2007.12.004)
9. Lioce L., Lopreiato J., Downing D. et al. *Healthcare Simulation Dictionary* // 2nd Edition. Agency for Healthcare Research and Quality. 2020.
10. *Accreditation Council for Graduate Medical Education: ACGME common program requirements*. Accessed April 17, 2023, <https://www.acgme.org/what-we-do/accreditation/common-program-requirements/>
11. Hamstra S., Philibert I. *Simulation in graduate medical education: understanding uses and maximizing benefits* // *J Grad Med Educ*. 2012. T. 4, № 4. С. 539-540. [10.4300/jgme-d-12-00260.1](https://doi.org/10.4300/jgme-d-12-00260.1)
12. Lane J.L., Slavin S., Ziv A. *Simulation in medical education: a review* // *Simul Gaming*. 2001. T. 32, № 3. С. 297-314. [10.1177/104687810103200302](https://doi.org/10.1177/104687810103200302)
13. Motola I., Devine L.A., Chung H.S., Sullivan J.E. et al. *Simulation in healthcare education: a best evidence practical guide* // *AMEE Guide No. 82. Med Teach*. 2013. T. 35, № 10. С. 1511-1530. [10.3109/0142159X.2013.818632](https://doi.org/10.3109/0142159X.2013.818632)
14. Charnetski M.D. *Simulation methodologies*. In: Crawford SB, Baily LW, Monks SM, eds. *Comprehensive Healthcare Simulation: Operations, Technology, and Innovative Practice* // Springer International Publishing. 2019. С. 27-45.

15. Pottle J. *Virtual reality and the transformation of medical education* // *Future Healthc J.* 2019. №6. С.181-185
16. Voelkel S., Bates A., Gleave T., Larsen C. et al. *Lecture capture affects student learning behavior* // *FEBS open bio.* 2023. T.13, №2. С 217-232.
<https://doi.org/10.1002/2211-5463.13548>

Влияние питания на клинические проявления акне

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

The effect of nutrition on the clinical manifestations of acne

D.V. Prokhorov, E.A. Kruzhilina, M.B. Ispiryan, M.Y. Kuznetsova, M.V. Ngema

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

Ключевые слова: акне, питание, комедогенез, западная диета

Резюме

Влияние питания на клинические проявления акне

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

Акне – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, связанное с генетическими факторами и особенностями работы сальных желез. Эта проблема актуальна для обоих полов и часто сопровождается серьезными психологическими проблемами, негативно влияющими на качество жизни. В некоторых случаях акне может вызывать депрессию, социальные и адаптационные проблемы. Замечено увеличение распространенности акне среди подростков и взрослых в последние годы, которое тесно связывают с западной диетой, характеризующейся высоким потреблением углеводов, насыщенных жиров, молочных продуктов и продуктов с высоким гликемическим индексом. Исследование комедогенеза и результаты проведенного анкетирования подтверждают, что питание играет важную роль в клинических симптомах акне, степени их тяжести, частоте обострений и ответе на терапию. Для улучшения состояния при угревой сыпи рекомендуется придерживаться правильного питания со сбалансированным соотношением белков, жиров и углеводов, избегая при этом продуктов с высоким содержанием сахара, молочных продуктов и фастфуда.

Ключевые слова: акне, питание, комедогенез, западная диета.

Abstract

The effect of nutrition on the clinical manifestations of acne

D.V. Prokhorov, E.A. Kruzhilina, M.B. Ispiryan, M.Y. Kuznetsova, M.V. Ngema

Acne is chronic recurrent inflammatory skin disease, associated with genetic factors and the peculiarities of the sebaceous glands. This problem is relevant for both sexes and is often accompanied by serious

Кружилина Екатерина Андреевна – студентка 4 курса Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». E-mail: katek2812@gmail.com

Прохоров Дмитрий Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». E-mail: dvpro2022@mail.ru

Испирьян Михаил Борисович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». E-mail: dvpro2022@mail.ru

Кузнецова Марина Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». E-mail: dvpro2022@mail.ru

Нгема Мария Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». E-mail: dvpro2022@mail.ru

psychological problems that negatively affect the quality of life. In some cases, acne can cause depression, social and adaptive problems. There has been an increase in the prevalence of acne among adolescents and adults in recent years, which is closely associated with a Western diet characterized by high consumption of carbohydrates, saturated fats, dairy products and foods with a high glycemic index. The study comedogenesis and the results of the survey confirm that nutrition plays an important role in the clinical symptoms of acne, their severity, frequency of exacerbations and response to therapy. A proper diet with a balanced ratio of proteins, fats, and carbohydrates, while avoiding high-sugar foods, dairy, and fast food, is recommended to improve acne condition.

Keywords: acne, nutrition, comedogenesis, Western diet.

Введение

Акне (acne vulgaris) – это хроническое воспалительное заболевание кожи, склонное к рецидивированию. Оно вызвано генетическими факторами и особенностями типа секреции сальных желез. Данная проблема равнозначна для обоих полов. В подростковом возрасте акне почти одинаково часто поражает как мальчиков, так и девочек, но у взрослых женщин оно встречается гораздо чаще, чем у мужчин. Заболевание часто сопровождается серьезными психологическими проблемами и негативно влияет на качество жизни пациентов.

Классификация клинических проявлений при акне делится на:

1. Невоспалительные. Комедоны образуются в результате забивания пор кожи смесью кожного сала и ороговевших клеток кожи, в результате чего может возникать легкое воспаление вокруг них. Комедоны бывают двух видов: открытые (черные точки) и закрытые (белые угри).

2. Воспалительные. Папулы – это розового или синюшно-красного цвета образования, обычно безболезненные, с диаметром не более пяти миллиметров. Пустулы – это полостные элементы, внутри которых находится беловато-желтый гной, кожа вокруг них часто воспалена.

3. Узлы – это крупные болезненные синюшно-розового цвета угри с плотной консистенцией, диаметром более пяти миллиметров, после их исчезновения часто образуются пигментные пятна, шрамы и рубцы [1].

Институт питания Российской академии медицинских наук обнаружил следующие пищевые факторы, которые способствуют возникновению акне: нерегулярное питание, избыток потребления углеводов, мучных продуктов, сладостей, жирной пищи и мороженого [2].

По мнению многих авторов, возрастание заболеваемости акне в последние годы как у подростков, так и взрослых тесно связано с западной диетой, характеризующейся высоким уровнем потребления углеводов, насыщенных жиров, молочных продуктов и продуктов с высоким гликемическим индексом. Продукты с высоким гликемическим индексом, такие как белые макароны, каши, чипсы, выпечка и изделия из белой муки, являются типичными для этой диеты. Такое питание приводит к увеличению уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-

1) в крови [3].

Инсулиноподобный фактор роста-1 стимулирует производство тестостерона половыми железами и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) надпочечниками, снижает содержание белков крови глобулинов, которые связывают половые гормоны в крови, и способствует превращению тестостерона в ДГЭА [4]. Кроме того, ИФР-1 увеличивает активацию андрогензависимых рецепторов с участием метаболического транскрипционного фактора класса O1 (FoxO1). FoxO1 действует как андроген-рецепторный ко-репрессор в ядре клетки. Уровень FoxO1 в ядре клетки регулируется инсулином и ИФР-1, которые обеспечивают его переход в цитоплазму путем фосфорилирования. Уменьшение уровня FoxO1 в ядре приводит к активации мишени рапамицинового комплекса 1 у млекопитающих (mTORC1), который играет роль в пролиферации клеток и клеточном метаболизме. При акне mTORC1 участвует в увеличенной пролиферации сальных желез, синтезе липидов и гиперплазии кератиноцитов [5].

Результаты множества научных исследований выявили связь между употреблением молока и молочных продуктов с вероятностью возникновения и тяжестью акне. Молоко способствует синтезу ИФР-1 в печени и содержит экзосомальные биоактивные микроРНК, которые могут играть роль в развитии акне. Например, микроРНК21 может воздействовать на FoxO1 в ядре клеток, что приводит к уменьшению активности инсулиноподобного фактора-1 и ухудшению состояния кожи [6].

Не менее важно то, что почти 90% молока и молочных продуктов производится из сырья от беременных коров. Следует подчеркнуть, что сырое молоко беременных коров содержит в 3,4 раза больше андростендиона, в 1,2 раза больше ДГЭА и в 1,3 раза больше тестостерона, чем молоко от небеременных коров [5]. Кроме того, молочные белки переносят большое количество инсулинотропной аминокислоты лейцина, которая способствует активации mTORC1. Вследствие этого молоко является идеальным топливом для гиперплазии сальных желез, и сального липогенеза [7].

Чрезмерное потребление калорий повышает уровень токсичных липидов (например, пальмитата и церамида) и провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- β) в крови, которые являются основными факторами риска развития хронического воспаления.

1. Ваш пол муж жен**2. Ваш возраст** 17-18 19-20 21-23 Старше 24**3. Имеются ли у Ваших ближайших родственников проявления акне?** Да, у одного из них Да, у нескольких из них нет не знаю**4. Имеется ли у Вас патология ЖКТ?** Да, в острой форме Да, в хронической форме Нет, но раньше было какое-либо заболевание Нет и никогда не было**5. Какое количество комедонов (открытых или закрытых) присутствует у Вас на коже?** нет Единичные, не более 10 не более 25 Практически по всей поверхности кожи**6. Какое количество папул (красные узелки без отделяемого) и пустул (гнойнички) присутствует на коже?** нет Единичные, не более 10 Менее 25 Практически по всей поверхности кожи**7. Есть ли на коже узлы?** нет Да**8. Есть ли области на коже с измененным цветом (покраснения) на месте прошлых угрей** Да нет**9. Появляются ли рубчики на месте высыпаний?** Да Нет**10. Связываете ли Вы проявление акне с вашими пищевыми привычками?** Да нет**11. Как часто Вы употребляете фастфуд** Каждый день 2-3 раза в неделю 2-3 раза в месяц**12. Как часто Вы употребляете молочную и молочно-кислую продукцию** Каждый день 2-3 раза в неделю 2-3 раза в месяц**13. Как часто Вы употребляете шоколад** Каждый день 2-3 раза в неделю 2-3 раза в месяц**14. Как часто Вы употребляете пищу, насыщенную углеводами (например, мучное)?** Каждый день 2-3 раза в неделю 2-3 раза в месяц**Рис. 1. Предложенная респондентам анкета**

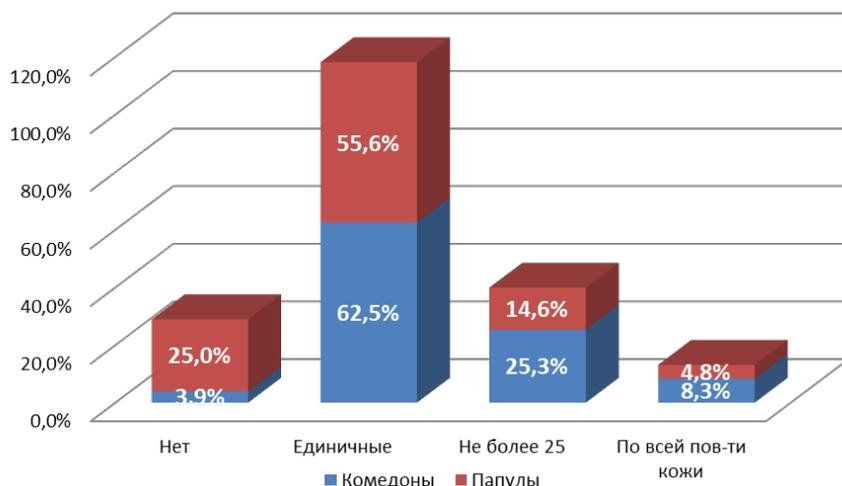


Рис. 2. Соотношение кожных проявлений при акне

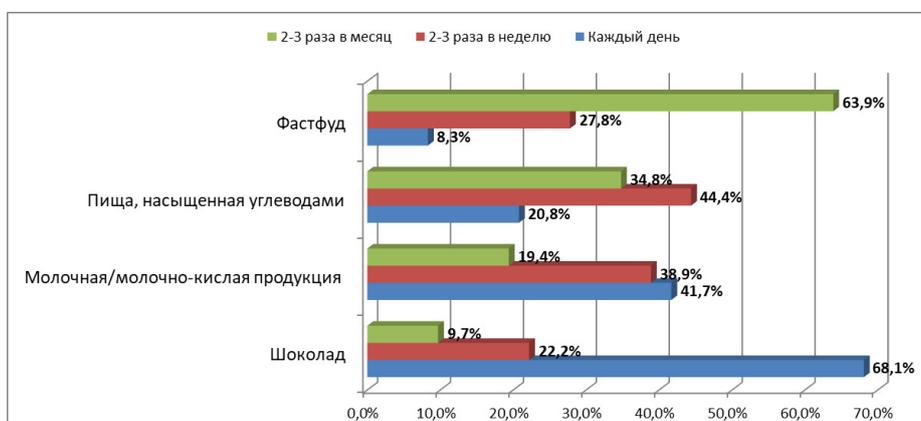


Рис. 3. Соотношение частоты употребления различных продуктов

Периферические ткани, такие как мышцы, печень и жировая ткань, метаболизируют свободные жирные кислоты (СЖК) крови в качестве основного источника энергии. Однако избышек СЖК нарушает внутриклеточные сигнальные пути, связанные с клеточным метаболизмом [8]. Насыщенная пальмитиновая кислота через киназную субъединицу стимулирует белок mTORC1. Трансжиры, которые все чаще используются в производстве продуктов питания, особенно в фастфуде, имеют структуру, похожую на пальмитат [9].

Все чаще звучит теория о влиянии употребления шоколада на возникновение акне. Важно отметить, что эти выводы считаются убедительными только при потреблении натуральных сортов горького черного шоколада [10]. Шоколад содержит какао-масло, которое на 33% состоит из мононенасыщенной олеиновой кислоты, которая увеличивает эпидермальную кератинизацию и колонизацию грамм-положительных бактерий на коже путем повышения уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1-β). Кроме этого, шоколад содержит большое количество углеводов (рафинированные сахара с высоким гликемическим индексом), кото-

рые повышают уровень ИФР-1 [11].

Цель работы

Изучить характеристики питания у пациентов с акне, а также оценить их влияние на клинические проявления заболевания.

Материал и методы

Было проведено анкетирование среди студентов 1-6 курса Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского с имеющейся угревой болезнью различной степени тяжести с целью сбора данных о влиянии пищевых привычек на течение заболевания. Разработанная анкета представлена на Рис.1. В анкетировании участвовали 285 человек, в числе которых 70,8% женщин, 29,2% мужчин в возрасте 17-18 (25,4%), 19-20 (34,7%), 21-23 (33,3%), старше 24 (6,5%) лет.

Результаты и обсуждение

После проведенного анкетирования выяснилось, что 78,3% опрошенных связывают появление акне с пищевыми привычками, у 65,2% респондентов наблюдалась наследственная предрасположенность (33,3% – проявления акне у обоих родителей, 31,9% – только у одного родителя). Патология ЖКТ наблюдалась у 6,9% в хронической форме, у 27,8% в острой форме и 53,1% не имели патологии ЖКТ.

На основе данных, полученных в ходе анкетирования, наблюдалось следующее соотношение кожных элементов (Рис. 2):

Наиболее распространёнными единичными кожными элементами (не более 10) были комедоны (62,5%), реже наблюдались папулы (55,6%). Не более 25 кожных высыпаний отмечалось в виде комедонов (25,3%), в виде папул (14,6%). По всей поверхности кожи у респондентов отмечались комедоны (8,3%) и папулы (4,8%). Постакне в виде пигментаций наблюдалось у 58,3%, в виде рубцов у 26,1% пациентов. При этом у большинства респондентов наблюдалось непрерывное рецидивирующее течение акне. Не имелось кожных элементов в виде комедонов у 3,9% респондентов, в виде папул у 25%, в виде узлов у 76,4%.

Анализ данных о потребляемой пищи представлен на Рис.3. Респонденты ежедневно наиболее часто употребляли шоколад (68,1%), молочную/молочно-кислую продукцию (41,7%), пищу, насыщенную углеводами (20,8%), фастфуд (8,3%). Несколько раз в неделю студенты употребляли в большинстве своем пищу, насыщенную углеводами (44,4%), молочную/молочно-кислую продукцию (38,9%) и шоколад (22,2%), меньшее количество употребляло фастфуд (27,8%). Реже 2-3 раз месяц наиболее часто употребляли фастфуд (63,9%), пищу, насыщенную углеводами (34,8%), молочную/молочно-кислую продукцию (19,4%) и шоколад (9,7%).

Выводы

Таким образом, проведенное анкетирование подтверждает литературные данные о том, что пищевые привычки имеют существенное влияние на выраженность клинических проявлений акне, степень их тяжести, количество рецидивов и торпидность к проводимой терапии. Для улучшения течения акне рекомендовано придерживаться правильного режима питания, сбалансированного по белкам, жирам и углеводам, а также исключить из рациона питания углеводосодержащие продукты, молочную продукцию и фастфуд.

Литература

1. Н. В. Кунгуров, М. М. Кожан, Зильберберг и др. // *Терапия больных акне и постакне: [метод. рекомендации]* // – Екатеринбург, 2013, 52 с.
2. Дворяникова Е. В. Роль диеты в патогенезе акне у взрослых // *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017; 3: 12-15.
3. Гараева З. Ш., Юсупова А. А., Юнусова Е. и др. // *Роль питания в патогенезе акне* // *Лечащий Врач*. 2021; 6 (24): 44-47. DOI: 10.51793/OX.2021.24.6.009

4. Мельник Б. Связь диеты с метаболизмом акне, воспалением и комедогенезом: обновленная информация. Клинико-косметологический исследовательский дерматологический центр, июль 2015 г. 15;8:371-88. doi: 10.2147/CCID.S69135. PMID: 26203267; PMCID: PMC4507494.
5. Дворяникова Е. В. Диета, андрогены и акне: в чем связь? *Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2017; 4: 10-12
6. Мельник Б. Патогенетическая роль постоянной передачи сигналов молоком при сахарном диабете 2 типа, вызванном mTORC1 и микроРНК молока. *Rev* 2015; 11 (1): 46-62
7. Мельник Б., Джон С. М., Шмитц Г. Молоко – это не просто пища, но, скорее всего, система генетической трансфекции, активирующая передачу сигналов mTORC1 для постнатального роста. *Nutr J*. 2013, 25 июля;12: 103. doi: 10.1186 / 1475-2891-12-103. PMID: 23883112; PMCID: PMC3725179.
8. Бумсан Квон, Генри У. Курзфурт // Пальмитат активирует mTOR/p70S6K посредством ингибирования AMPK и гипофосфорилирования p70S6K в клетках скелетных мышц: действие олеата аналогично действию метформина // *Biochimie*, Том 118, 2015, Страницы 141-150, ISSN 0300-9084.
9. Ясуда М., Танака Ю., Кумэ С. и др. Жирные кислоты являются новыми питательными факторами, регулируемыми лизосомальную локализацию mTORC1 и апоптоз в подоцитах. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842 (7): 1097-108.
10. Демина О. М., Картелишев А. В., Карпова Е. И. Патогенетическое значение инсулиноподобного фактора роста при акне // *Дерматология в России*. 2018; S1: 37.
11. Садхасивамохан А., Картикеян К. Шоколад и кожа: влияние насыщенного жира к нему. *Indian Dermatol Online* От 21 октября 2022 года;13 (6): 806-809. doi: 10.4103 / offspring_ids_238_22. PMID: 36386751; PMCID: PMC9650740.

Нарушения углеводного обмена при остром инфаркте миокарда

О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, А.В. Козина

Disorders of carbohydrate metabolism in acute myocardial infarction

O.V. Shtygasheva, E.S. Ageeva, A.V. Kozina

ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», г. Абакан, Республика Хакасия;
ФГБОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, нарушения углеводного обмена, факторы риска

Резюме

Нарушения углеводного обмена при остром инфаркте миокарда

О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, А.В. Козина

У пациентов с сахарным диабетом в пять раз чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), чем у лиц без нарушения углеводного обмена. Летальность при остром инфаркте миокарда (ОИМ) у больных СД 2 типа в 2 раза выше, а исход острой коронарной смерти в ОИМ с зубцом Q на 20% чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена (НУО).

Цель исследования – изучить частоту и формы НУО при ОИМ.

Материал и методы. Ретроспекция карт стационарного наблюдения пациентов, перенёсших ОИМ (n=108).

Результаты. Частота НУО в когорте пациентов с ОИМ – 84,26% случаев. У женщин чаще всего фиксировался СД 2 типа (в 50% случаев при Q-негативном и 41% случаев при Q-позитивном ОИМ), в 2 раза чаще, чем у мужчин. Среди мужчин доминировала транзиторная гипергликемия: при Q-позитивном ОИМ в 1,9 раза, при Q-негативном ОИМ в 4,48 чаще, чем у женщин. Традиционные предикторы ОИМ были у большинства пациентов: АГ в 92,59%, атерогенная дислипидемия в 83,33%, эксцесс массы тела в 73,6% случаев. Семейную историю ранних ССЗ подтвердили 34,26% пациентов когорты, статус курения с ИК ≥ 10 -75%, эти факторы риска встречались чаще у пациентов с НУО, чем без него в 1,5 и 1,3 раза, соответственно.

Заключение. Существует чёткая зависимость между нарушенным углеводным обменом и манифестацией ОИМ. В большинстве случаев подтверждается наследственное предрасположение, требующее нормализации абсолютно всех компонентов метаболического синдрома для снижения риска фатальных сосудистых осложнений.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, нарушения углеводного обмена, факторы риска.

Штыгашева Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», г. Абакан. olgashtygasheva@rambler.ru <http://orcid.org/0000-0002-5522-1148>

Агеева Елизавета Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской Федерации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь. ageevaeliz@rambler.ru <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Козина Алина Викторовна – ординатор, обучающаяся по специальности терапия, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», г. Абакан. alinakozina221b@yandex.ru <https://orcid.org/0009-0000-0060-2261>

Abstract

Disorders of carbohydrate metabolism in acute myocardial infarction

O.V. Shtygasheva, E.S. Ageeva, A.V. Kozina

Patients with diabetes are five times more likely to have cardiovascular diseases than those without carbohydrate metabolism disorders (CMD). Mortality during acute myocardial infarction (AMI) in patients with type 2 diabetes is 2 times higher, and the outcome of acute coronary event in AMI with a Q wave is 20% more likely than in individuals without impaired carbohydrate metabolism. The purpose of the study was to study the frequency and forms of carbohydrate metabolism disorders in AMI

Material and methods. Retrospection of inpatient follow-up charts of patients who suffered AMI (n=108).

Results. The frequency of carbohydrate metabolism disorders in the cohort of patients with AMI is 84.26% of cases. Type 2 diabetes was most common in women (recorded in 50% of cases with Q-negative and 41% of cases with Q-positive AMI), 2 times more often than in men. Transient hyperglycemia dominated among men: with Q-positive AMI 1.9 times more often, with Q-negative AMI 4.48 times more often than in women. Traditional predictors of AMI risk were present in the majority of patients: hypertension in 92.59%, atherogenic dyslipidemia in 83.33%, excess body weight in 73. % of cases. A family history of early CVD was confirmed by 34.26% of the cohort patients, smoking status with smoking index ≥ 10 -75%, these risk factors were more common in patients with impaired carbohydrate metabolism than in those without the disorder by 1.5 and 1.3 times, respectively.

Conclusion. There is a clear relationship between impaired carbohydrate metabolism and the manifestation of AMI. In most cases, a hereditary predisposition is confirmed, requiring normalization of absolutely all components of the metabolic syndrome to reduce the risk of fatal vascular complications.

Key words: acute myocardial infarction, hyperglycemia, diabetes mellitus, risk factors.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в виде острого инфаркта миокарда (ОИМ) и нестабильной стенокардии является глобальной проблемой. В России регистрируется около 520000 случаев в год острого коронарного синдрома (ОКС), включая 36,4% ОИМ и 63,6% нестабильной стенокардии. У 25-50% пациентов с ОИМ развивается нарушение углеводного обмена (НУО). Нередко гипергликемия впервые фиксируется на фоне ОИМ [1]. Получены убедительные доказательства влияния НУО на прогноз ОИМ [1, 2]. Летальность при ОКС на фоне сахарного диабета (СД) выше на 10-15%, а исход в ОИМ с подъемом ST чаще на 10-15%, чем при нормальном углеводном обмене. Летальность при ОИМ у больных СД в 2 раза выше [3], а исход ОКС в ОИМ с зубцом Q отмечается на 20% чаще, чем без НУО [2]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у пациентов с НУО встречаются в 5 раз чаще. Прогнозируется к 2030 году – 643 млн. больных СД, к 2045 году – 783 млн. человек [4]. В федеральном регистре СД на 01.01.2023 г. состояло 4962762 пациентов (3,42% населения России), доля пациентов СД2 типа 92,3%. Латентное НУО усиливает риск поражения магистральных сосудов сердца и головного мозга.

Цель исследования

Изучить частоту и формы НУО при ОИМ.

Материал и методы исследования

Ретроспективный анализ карт стационарного наблюдения пациентов (Ф003-у) проведен в ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканская клиническая больница им. Г.Я. Ремишевской». Случайным методом отобрано 108 историй болезни (72 мужчин

и 36 женщин) с основным заболеванием ОИМ (I21) или повторный инфаркт миокарда (I22). Диагноз подтверждался биохимическими маркерами (КФК-МВ, сердечные тропонины) в сочетании с одним из критериев: клиника ОКС при поступлении; признаки ишемии/некроза миокарда: ЭКГ – патологический зубец Q или изменения сегмента S-T и при визуализации сердца методом ЭХО-КГ [5].

Оценивали данные витального анамнеза, параметры индекса массы тела (ИМТ), артериального давления (АД), общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Уровень глюкозы венозной плазмы натощак (ммоль/л) соотносили с диагностическими критериями СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999-2013) [6]. Возраст в годах оценивали по ВОЗ (2023 г.): молодой (18-44); средний (45-59), пожилой (60-74); старческий (75-90); долгожители (после 90 лет). ИМТ (кг/м²) стратифицировали по ВОЗ [7]. Артериальную гипертензию (АГ) оценивали по 3 степеням (мм. рт. ст., ВОЗ) [8]. Фенотипы атерогенной дислипидемии классифицировали по ВОЗ, выделяли два фенотипа: Ia и Ib [3].

Статистическая обработка проводилась с помощью Statistica 10. Количественные значения представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me, Q1 и Q3). Для сравнения показателей использовали критерию χ^2 , коэффициент считался значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При случайном отборе пациентов госпитальной

когорты с ОИМ, мужчин (66,7%, n=72) было в 2 раза больше, чем женщин (33,3%, n=36). Чаще всего ОИМ фиксировался в 60-74 года (61,1%), как у мужчин (59,7%), так и у женщин (63,9%, $\chi^2=0,34$; $p=0,561$). Каждый пятый случай ОИМ (20,3%) приходился на средний возраст 45-59 лет, где мужчин (25,0%) было в 2,3 раза больше, чем женщин (11,1% $\chi^2=6,64$; $p=0,010$). Среди пациентов молодого возраста 18-44 лет с ОИМ (7,4%), доля мужчин (9,7%) была в 3,5 раза больше, чем женщин (2,8% $\chi^2=4,03$; $p=0,045$). ОИМ в старческом возрасте (9,3%) в 4,7 раз доминировал у женщин (19,4%) в сравнении с мужчинами (4,2% $\chi^2=9,75$; $p=0,002$).

Эстрогены существенно снижают уровень атерогенных фракций липидов, после менопаузы женщины утрачивают эту протекцию, в возрасте выше 50-60 лет степень риска ОИМ постепенно сравнивается с мужчинами. К особенностям коронарной патологии при СД2 относят одинаковую частоту развития ОИМ у лиц обоего пола. По другим данным, ОИМ случается в 2-4 раза чаще среди мужчин, чем женщин [1]. Наше исследование подтверждает сопряженность мужского пола с риском и более частой манифестацией ОИМ в молодом и среднем возрасте. У женщин, кроме пожилого и старческого возраста, риск ОИМ связан с высокой частотой СД и эксцесса массы тела.

В когорте пациентов с ОИМ в 84,3% случаев выявлялось НУО. Чаще фиксировался СД2 (33,3%), включая заболевание, установленное до ОИМ (17,6%) и впервые выявленное, симультанно с ОИМ (15,7%). Документированный анамнез СД в 2 раза чаще имели женщины (25,0%), чем мужчины (13,9%). Доля женщин (19,4%) в 1,4 раза превосходила долю мужчин (13,9%) среди пациентов с впервые установленным диагнозом С.Д. Нарушенная толерантность к глюкозе установлена в 4,6% случаев, в 3 раза чаще среди женщин. У каждого пятого пациента когорты (20,4%) определялась гипергликемия натощак (у мужчин 19,4%, у женщин 22,2%). В каждом четвертом случае при ОИМ выявлялась транзиторная гипергликемия (25,9%), этот показатель в 2,3 раза чаще встречался среди мужчин (31,9%), чем среди женщин (13,9%).

Среди женщин чаще фиксировался Q-негативный (35,9%), чем Q-позитивный (31,9%) ОИМ, самой частой патологией углеводного обмена был СД, как в первом случае – 50,0% (в анамнезе 28,6%, впервые выявленный 21,4%), так и во втором – 40,9% (в анамнезе 22,7%, впервые выявленный 18,2%). У женщин чаще, чем у мужчин определяли гипергликемию натощак при Q-негативном ОИМ 28,6% (у 12,0% мужчин) и нарушенную толерантность к глюкозе при Q-позитивном ОИМ 13,6% (у 4,3% мужчин).

Среди мужчин чаще встречался Q-позитивный (68,1%), чем Q-негативный (64,1%) ОИМ. При сравнении с женщинами, трансмуральный ОИМ был в 2,13 раз больше. Транзиторная гипергликемия – самое распространенное НУО среди муж-

чин, при Q-позитивном (31,9%) и Q-негативном (32,0%) ОИМ. В сравнении с женщинами, транзиторная гипергликемия доминировала в 1,9 раза при Q-позитивном, в 4,48 раза при Q-негативном ОИМ (табл. 1).

Совокупный эксцесс массы тела был в 73,6% случаев у пациентов с ОИМ, включая ожирение 1 и 2 степени (35,0%) и избыток массы тела (36,1%). Эксцесс массы тела среди пациентов СД2 установлен в 86,0% случаев, ожирение – у каждого второго пациента (50,0%), избыток массы тела в 36,0% случаев. Среди пациентов с транзиторной гипергликемией в 2 раза чаще фиксировался избыток массы тела (42,8%), чем ожирение (21,4%).

До манифестации ОИМ у 92,6% пациентов документирована и стратифицирована по степеням АГ, 39,8% больных имели третью степень. Среди пациентов СД, АГ фиксировалась в 91,7% случаев, третья степень АГ – у каждого второго (47,2%). Среди пациентов с транзиторной гипергликемией АГ была в 89,28% случаев.

Частота атерогенной дислипидемии в когорте с ОИМ (83,3%) и у пациентов когорты с СД (83,3%) не различалась, при транзиторной гипергликемии – 78,6% случаев. Фенотип IIa встречался в 2,6 раз чаще, чем фенотип IIb, данная закономерность прослеживалась среди всех пациентов с ОИМ (табл. 2).

Анализ параметров витального анамнеза пациентов, ассоциированных с риском неблагоприятного прогноза, позволил установить наследственное предрасположение к СД2 в 26,9% (n=29) случаев, среди пациентов с НУО в 1,6 раза чаще, чем в группе без НУО (28,6 и 17,7%, соответственно, $p=0,090$). Семейная история ранних ССЗ была подтверждена в 34,3% (n=37) случаев, среди пациентов с НУО в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения (36,3 и 23,5%, соответственно, $p=0,090$). Ранее перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе встречался у каждого пятого пациента (19,4%, n=21), несколько чаще при НУО (19,8 и 17,6%, соответственно, $p=0,850$). Статус курения с ИК ≥ 10 установлен в 75,5% случаев (n=81), при НУО в 1,3 раза чаще (78,2 и 58,8%, соответственно, $p=0,007$).

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований. У пациентов с СД более высокая частота факторов риска ССЗ [5]. Сочетание НУО, особенно при неконтролируемой гипергликемии, и ИБС связано с неблагоприятным прогнозом, поэтому в совокупности с лекарственной терапией важны борьба с эксцессом массы тела, малоподвижностью, отказ от курения, соблюдение диеты [9].

Прибавка веса и повышение АД приводят к увеличению ударного объема сердца и сердечного выброса, формируя гипертрофию левых отделов сердца [10]. Это может быть проявлением ранней адаптации к увеличению гемодинамической и метаболической потребности при ещё «неосложненном» ожирении. Воспаление, связанное с ожирением, системное, эндотелиальные клетки активируются

Табл. 1

Частота и структура нарушений углеводного обмена в когорте пациентов с острым инфарктом миокарда

Тип нарушения углеводного обмена	ОИМ, % (n – количество случаев)					
	Q-позитивный 68,52 (69)		Q-негативный 36,11 (39)		Все случаи 100 (108)	
	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины
Все случаи	31,9 (22)	68,1 (47)²	35,9 (14)	64,1 (25)²	33,3 (36)	66,7 (72)²
СД 2 в анамнезе	13,0 (10)		23,1 (9) ¹		17,6 (19)	
	22,7 (5)	10,7 (5) ²	28,6 (4)	20,0 (5)	8,3 (9)	9,3 (10)
СД 2 впервые	15,9 (11)		2,8 (6) ¹		15,7 (17)	
	18,2 (4)	14,9 (7)	21,4 (3)	12,0 (3)	19,4 (7)	13,9 (10)
Транзиторная гипергликемия	26,1 (18)		8,3 (10) ¹		25,9 (28)	
	13,6 (3)	31,9 (15) ²	14,3 (2)	32,0 (8) ²	13,9 (5)	31,9 (23) ²
Гипергликемия натощак	13,9 (15)		7,4 (7)		20,4 (22)	
	18,2 (4)	23,4 (11)	28,6 (4)	12,0 (3) ²	7,4 (8)	12,9 (14)
Нарушение толерантности к глюкозе	4,6 (5)		0		4,6 (5)	
	13,6 (3)	4,3 (2) ²	0	0	2,8 (3)	1,9 (2)
Нарушений углеводного обмена нет	10,2 (10)		5,6 (7)		15,7 (17)	
	13,6 (3)	14,9 (7)	7,1 (1)	24,0 (6) ²	3,7 (4)	12,0 (13)

Примечание: p – уровень статистической значимости (<0,05), 1 – при сравнении показателей в группах с Q-позитивным и Q-негативным ОИМ, 2 – при сравнении различий между показателями у мужчин и женщин.

Табл. 2

Стратификация ведущих факторов риска в когорте пациентов с острым инфарктом миокарда и нарушением углеводного обмена

Тип нарушения углеводного обмена	%, (n – число случаев)									
	Все	Изб-к массы тела	Степени ожирения		Норм. масса тела	Степени артериальной гипертензии			Фенотипы атерогенной дислипидемии	
			I	II		I	II	III	II a	II b
Все случаи	100,0 (108)	36,1 (41)	23,5 (22)	11,7 (17)	26,8 (28)	25,0 (27)	27,7 (30)	39,8 (43)	59,2 (65)	23,1 (25)
СД 2 типа в анамнезе	17,5 (19)	26,3 (5)	31,5 (6)	31,5 (6)	10,5 (2)	15,7 (3)	15,7 (3)	63,1 (12)	47,3 (9)	31,5 (6)
СД 2 типа впервые	15,7 (17)	47,0 (8) ¹	23,5 (4)	11,7 (2) ¹	17,6 (3)	17,65 (3)	41,1 (7) ¹	29,4 (5) ¹	52,9 (9)	35,3 (6)
Транзиторная гипергликемия	25,9 (28)	42,8 (12)	14,2 (4) ¹	7,1 (2) ¹	35,7 (10) _{1,2}	28,5 (8) ¹	28,5 (8) ¹	32,1 (9) ¹	64,2 (18) ¹	14,2 (4) ^{1,2}
Гипергликемия натощак	20,3 (22)	40,9 (9)	18,1 (4) ¹	13,6 (3) ¹	27,2 (6) ¹	27,2 (6)	27,2 (6)	40,9 (9) ¹	63,6 (14) ¹	22,7 (5)
Нарушение толерантности к глюкозе	4,6 (5)	0	40,0 (2) _{2,3,4}	20,0 (1) ³	40,0 (2) _{1,2}	20,0 (1)	20,0 (1) ²	60,0 (3) _{2,3,4}	40,0 (2) ^{3,4}	60,0 (3) _{1,2,3,4}
Нет нарушений углеводного обмена	15,7 (17)	41,1 (7)	11,7 (2) _{1,2,5}	17,6 (3) ¹	29,4 (5) ¹	35,3 (6) _{1,2,5}	29,4 (5) ¹	29,4 (5) _{1,5}	76,4 (13) _{1,2,5}	5,8 (1) _{1,2,4,5}

Примечание: p – уровень статистической значимости (<0,05), 1 – при сравнении с группой пациентов с СД2 в анамнезе, 2 – с группой пациентов с СД2 диагностированного впервые, 3 – с группой пациентов с транзиторной гипергликемией, 4 – с группой пациентов с гипергликемией натощак, 5 – с группой пациентов с нарушением толерантности к глюкозе

такими медиаторами как резистин и лептин [11], поэтому формирование осложнений, – это вопрос времени. Сочетание атеросклеротического поражения и метаболической ишемии кардиомиоцитов детерминирует высокую летальность [9], однако неспецифические факторы, способствующие атерогенезу, не могут объяснить высокую смертность при НУО. Смертность от ССЗ при СД в 2-4 раза превышает смертность у лиц без СД: при равной степени повышения систолического АД, ОХС и сочетании трех факторов риска (АГ, повышение ОХС, курение).

В процесс эссенциального атерогенеза включаются специфические факторы СД [12]. Гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность самостоятельно негативно воздействуют на сердечно-сосудистую систему, становясь бустером неспецифических предикторов атеросклероза [5]. Гипергликемия приводит к клеточному повреждению через механизмы увеличения продукции провоспалительных медиаторов и вазоконстрикторов. Формируется дисфункция эндотелия миокарда, способствуя продукции активных форм кислорода. Гипергликемия и окислительный стресс запускают механизм пероксидации арахидоновой кислоты с появлением биологически активных метаболитов, способствующих активации и агрегации тромбоцитов [13].

Инсулинорезистентность усугубляет ишемию, её потенциал связан с повышением потребления кислорода клетками миокарда. К специфическим факторам СД, связанным с ОКС, относят увеличение интервала Q-T при острой гипергликемии, снижение ишемического прекодиционирования, феномен «no-reflow». У пациентов с СД2 площадь некроза при инфаркте миокарда в зоне артерии на 10-15% больше, чем у пациентов без НУО [12], а кардиогенный шок и отёк легких в несколько раз чаще осложняет ОИМ [1]. Атеросклероз при НУО дебютирует на 20 лет раньше, чем в общей популяции, отличается агрессивностью, мультифокальностью и быстрым прогрессированием [14]. Для нивелирования риска осложнений атерогенеза недостаточно нормализации углеводного обмена, если атерогенная дислипидемия и АГ сохраняются. Синергизм всех компонентов обусловлен общими механизмами, вовлеченными в метаболизм липидов, пролиферации клеток и воспаления [15].

Заключение

Существует чёткая зависимость между НУО и манифестацией ОИМ. В большинстве случаев подтверждается наследственное предрасположение, требующее регулирование всех компонентов метаболического синдрома для ослабления степени риска фатальных сосудистых осложнений.

Литература

1. С.А. Афанасьев, П.Н. Ворожцова, Е.В. Вышков и др. Сочетанное развитие ишемической болезни сердца и сахарного диабета, всё ли мы знаем? – Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2022. – 162 с. – (Кардиология: наука и практика). ЭБС «Букар»: [сайт]. – URL: <https://www.books-uf.ru/ru/book/sobchettannoe-razvitiye-ishemicheskoy-bolezni-serdca-i-saharnogo-diabeta-vse-li-my-znaem/>.

[bolezni-serdca-i-saharnogo-diabeta-vse-li-my-znaem-15708685/](https://doi.org/10.14341/DM12759/).

2. Е.А. Никитина Влияние сахарного диабета 2 типа на клинико-функциональные особенности течения острого коронарного синдрома и долгосрочный прогноз. ЖС.: Наука молодых. 2019;1:11-18.

3. К.П. Бондарева Влияние гипогликемической терапии на прогноз острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом второго типа. Под ред. А.Ю. Летягина, В.В. Климонтова. Сахарный диабет – 2019: от мониторинга к управлению. Материалы III Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием. 2019, С. 6-9.

4. П.П. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-221. <https://doi.org/10.14341/DM12759/>

5. Е.А. Никитина, П.С. Мелетев, О.В. Соловьев, и др. Прогнозирование риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после эпизода острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета 2 типа. ЖС.: Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19:161-167. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43050177>.

6. А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, К.Н. Борель, и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп. Сахарный диабет. 2018;21(2):105-112. <https://doi.org/10.14341/DM8828>

7. Е.А. Корниченко, О.Ш. Ойноткинова, А.П. Баранов, и др. Современное взгляды на этиопатогенез инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа и методы лечения (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015;2:3-8. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23887454>.

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

9. М.А. Кожанова, В.А. Куценко, Б.У. Марданов, и др. Комплексный анализ клинико-инструментальных параметров коронарного кровотока у больных острыми формами ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2 типа. ЖС.: Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22:17-24. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54018175>.

10. А.П. Герман, Н.В. Федорова, Т.Б. Печерина, и др. Влияние ожирения на клиническое течение инфаркта миокарда. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(II):70-7. A.I. German, N.V. Fedorova, T.B. Pecherina, et al. Obesity impact on the clinical course of myocardial infarction. RMJ. Medical Review. 2019;1(II):70-75.

11. Montazerifar F, Bolouri A, R.S. Paghalea, et al. Obesity, serum resistin and leptin levels linked to coronary artery disease. Arq Bras Cardiol. 2016;107:348-353.

12. А.С. Захаров, М.С. Мичурова, С.А. Терехин и др. Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования с «виртуальной систологией» в оценке структуры атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2019;91(12):41-46. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000367

13. M.P. Manobaran, Raja R., Jamil A., et al. Obesity and Coronary Artery Disease: An Updated Systematic Review. 2022;23;14(9):e29480. doi: 10.7759/cureus.29480.

14. В.Ю. Калашников, М.С. Мичурова Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2го типа. Как учесть все нюансы в выборе терапии? Кардиология. 2021;61(1):78-86.

15. Franchini M. Genetics of the acute coronary syndrome. Ann Transl Med. 2016;4(10):192. doi: 10.21037/atm.2016.02.12.

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): описание клинического случая

А.А. Заяева, В.А. Белоглазов, Ю.В. Усаченко, И.А. Яцков, К.В. Бублей, Н.В. Кириш

Familial mediterranean fever (periodic disease): description of a clinical case

A.A. Zayayeva, V.A. Beloglazov, Y.V. Usachenko, I.A. Yatskov, K.V. Bublely, N.V. Kirsh

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

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, воспаление, колхицин,

Резюме

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): описание клинического случая

А.А. Заяева, В.А. Белоглазов, Ю.В. Усаченко, И.А. Яцков, К.В. Бублей, Н.В. Кириш

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) или периодическая болезнь (ПБ) — наиболее распространенное наследственное аутовоспалительное заболевание в мире. В первую очередь оно поражает население, происходящее из территории Восточного Средиземноморья: турков, армян, евреев-неашкенази и арабов, хотя случаи заболевания регистрируются во всем мире. ССЛ вызвана мутациями усиления функции в гене MEFV, который кодирует белок пирин, который выполняет регуляторные функции врожденной иммунной системы. Учитывая разнообразную клиническую картину заболевания, диагностика данной патологии сложна, часто пациенты долгое время безуспешно «лечатся» от других заболеваний. В данной статье проведен анализ клинического случая ССЛ. Представлен весь диагностический путь пациента, динамика лабораторных показателей, а также изменения в проводимом лечении. Данный клинический случай демонстрирует, что ПБ может имитировать различные заболевания желудочно-кишечного тракта и требует дифференциальной диагностики с другими причинами воспаления. Трудности на этапе диагностики могут быть связаны с наличием у пациентов смешанной формы ССЛ, для которой характерны симптомы артралгической, абдоминальной, лихорадочной или псевдомаларийной форм.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, воспаление, колхицин, аутовоспалительные заболевания.

Белоглазов Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского. biloglazov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

Заяева Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского. a.zayayeva@yandex.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

Усаченко Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины №2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского. tishkova850@mail.ru, 295017, Республика Крым, г. Симферополь, пр. Победы, д. 33А

Яцков Игорь Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского. egermd@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

Бублей Константин Викторович, ассистент кафедры внутренней медицины №2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского. bublely99@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

Кириш Наталья Владимировна, врач-гастроэнтеролог ООО «Рейн-ЛТД», tishkova850@mail.ru, 295017, Республика Крым, г. Симферополь, пр. Победы, д. 33А

Abstract

Familial mediterranean fever (periodic disease): description of a clinical case

A.A. Zayayeva, V.A. Beloglazov, Y.V. Usachenko, I.A. Yatskov, K.V. Bubley, N.V. Kirsh

Familial Mediterranean fever (FMF) or Periodic Disease (PD) is the most common hereditary outbreak of the hereditary inflammatory disease in the world. It primarily affects populations originating from the Eastern Mediterranean territory, such as Turks, Armenians, non-Ashkenazi Jews and Arabs, although cases are reported worldwide. FMF is caused by gain-of-function mutations in the MEFV gene, which encodes the protein pyrin, which performs regulatory functions of the innate immune system. Given the diverse clinical picture of the disease, diagnosis of this pathology is difficult, often patients are unsuccessfully «treated» for other diseases for a long time. This article analyzes clinical case of FMF patient. The whole diagnostic path of patients, the dynamics of laboratory parameters, as well as changes in the conducted treatment are presented. This clinical case demonstrates that FMF can mimic various gastrointestinal diseases and requires differential diagnosis with other causes of inflammation. The diagnostic difficulty may be explained by the presence in patients of a mixed form of FMF, which combines symptoms of arthralgic, abdominal, febrile or pseudomalarial forms.

Key words: Familial Mediterranean fever, inflammation, colchicine, autoinflammatory diseases.

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин, КЖ – качество жизни, ОАК – общий анализ крови, ОАМ – общий анализ мочи, ПБ – периодическая болезнь, СРБ – С-реактивный белок, ССЛ – семейная средиземноморская лихорадка, ЭКГ – электрокардиография, ЭЛЭ – рожеподобная эритема, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЭхоКГ – эхокардиография, EMQN – Европейская сеть качества молекулярной генетики, NGS – секвенирование нового поколения, SAA – сывороточный белок амилоид А, РФ – ревматоидный фактор

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) или периодическая болезнь (ПБ) – одно из наиболее распространенных наследственных аутовоспалительных заболеваний в мире [1]. В первую очередь оно поражает население, происходящее из территории Восточного Средиземноморья: турков, армян, евреев-неашкенази и арабов, хотя случаи заболевания регистрируются во всем мире. Как известно, ПБ происходит из-за мутаций в гене MEFV, кодирующий белок пирин, который выполняет регуляторные функции врожденной иммунной системы. На протяжении многих лет считалось, что высокая частота носительства мутаций MEFV в популяциях Ближнего Востока дает селективное преимущество перед неизвестной угрозой для человека, а недавние данные позволяют предположить, что она включает причину «черной смерти» — *Yersinia pestis* [2]. Решающая роль пириновой инфламмосомы в ответе на патогены, вызывающие высвобождение токсина (такие как *Y. pestis*), привела к интересной гипотезе о возможном селективном преимуществе отдельных носителей MEFV, вызывающего вирусом чумы [4].

Впервые Международным и Французским консорциумом в 1997 году был описан Ген MEFV (от MEditerranean Fever), расположенный на коротком плече хромосомы 16 [3]. Белок, кодируемый геном

MEFV, первоначально назывался «Маренострин» в честь латинского названия Средиземного моря. Альтернативно, название «Пирин» было дано Международным консорциумом в связи с греческим названием лихорадки [4].

В статье представлено описание клинического случая пациента, находившегося на амбулаторном и стационарном лечении на базе ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» г. Симферополя, благодаря которому можно увидеть многогранность семейной средиземноморской лихорадки, а также осветить основные этапы лечения.

Клиническое наблюдение

Пациент Ф., 29 лет, татарин (родственники по отцовской линии проживали в Турции) обратился в консультативную поликлинику ГБУЗ РК «РК им. Н.А. Семашко» г. Симферополя с жалобами на повторяющиеся каждый месяц приступы лихорадки, частые спазматические боли в правой половине живота с иррадиацией в левую часть живота, слабость и снижение работоспособности. С детского возраста (без видимой причины) периодически появлялись эритематозные высыпания на коже в области голеностопных суставов и стоп, боли и «припухание» голеностопных суставов. Пациенту выставлялись различные диагнозы – геморрагический васкулит, ревматоидный артрит, назначались коротким курсом преднизолон в дозе 15-20 мг в день, НПВС (ибупрофен в возрастной дозировке), антигистаминные препараты. В 2020 г. (без видимой причины) отметил появление выраженной боли в области живота (преимущественно справа) в течение 2-3 дней, лихорадку до 38-39,5оС, самостоятельно принимал ибупрофен, вышеуказанные жалобы не сопровождались нарушением стула, на 3-4 день симптомы купировались. Пациент консультирован гастроэнтерологом по месту жительства, было проведено ЭГДС, по результатам которого выявлена язвенная

болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии рубцевания, *H. pylori* – положительный. Проведено: УЗИ ОБП и почек, которое не показало никаких клинически значимых изменений в печени, поджелудочной железе, мезентериальных лимфатических узлах, почках; при анализе трех образцов кала была обнаружена слизь, не было лабораторных признаков недостаточности поджелудочной железы, таких как стеаторея, креаторея, амилорея. Маркеры на вирусные гепатиты, антитела к ВИЧ-1/2 и антиген ВИЧ-1/2 – отрицательны. При фиброколоноскопии не было выявлено патологических изменений в просвете и слизистой оболочке толстого кишечника, складки нормальные, тонус сохранен. В ОАК отмечался незначительный лейкоцитоз до 10.8×10^9 , ускорение СОЭ до 28 мм/час, повышение СРБ до 165 мг/л, в ОАМ – кристаллурия +. Из семейной истории удалось выяснить, что дед и прадед по линии отца страдали от «непонятных» болей в животе с лихорадкой и повышением АД. В лечении пациенту назначена эрадикационная терапия (омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день на протяжении 2 недель, с последующим приемом омепразола на 20 мг 1 раза в день в течение 8 недель) с динамическим контролем уреазного дыхательного теста (отрицательный), однако у пациента сохранялись жалобы на боли в области живота «приступообразного» характера с подъёмом температуры до 39°C , периодически боли и «припухание» голеностопных суставов. В 2021 году периоды обострения, сопровождающиеся выраженными болями в животе (больше в правой половине), лихорадкой $38-38,5^{\circ}\text{C}$ в течение 2-3 дней наблюдались с частотой 1 раз в 1-2 месяца, однако за медицинской помощью пациент не обращался, самостоятельно принимал ибупрофен при приступах боли. С 2022 года приступы участились до 1 раза в 2 недели, в связи с чем пациент вновь обращался за консультацией к гастроэнтерологу, отмечалось повышение общего холестерина (до 6,8 ммоль/л), и наличие белка в общеклиническом анализе мочи (0,201 г/л), суточная экскреция белка – 1,03 г/сут, показатели копрограммы – в норме, анализ кала на скрытую кровь – результат отрицательный, сохранялось повышение острофазовых показателей – СРБ – 20,8-37,4 мг/л, ускорение СОЭ до 33-40 мм/час, однократно отмечалось повышение ревматоидного фактора – 19,8 МЕ/мл. Были проведены дополнительные исследования в связи с длительной интермиттирующей лихорадкой: посев мочи – отрицательный, бактериологический посев крови трехкратно – отрицательный, ЭхоКГ – данных за инфекционный эндокардит, ревматический порок сердца не выявлено, антинуклеарный фактор на НЕР-2 клетках, IgG 1:80. По данным повторной фиброколоноскопии обнаружено поверхностное возвышающееся образование селезеночного изгиба ободочной кишки (подтип 0-Is), с последующим удалением и оценкой гистологической картины – гиперпластический микровезикулярный полип се-

лезеночного изгиба ободочной кишки. Также было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, по результатам которого было выявлено признаки жировой инфильтрации печени, гепатомегалия, сладж-синдром, диффузные изменения поджелудочной железы по типу липоматоза, микролитиаз почек, нефроптоз справа и слева. По результатам ирригоскопии – долихосигма. Других изменений толстой кишки на момент исследования не обнаружено. Был проведен анализ кала на токсин к *Clostridium difficile* A и B – положительный, в связи с чем назначена антибактериальная терапия – ванкомицин 250 мг 4 раза в день в течение 10 дней, эффекта от терапии не отмечалось – сохранялись периодические эпизоды лихорадки с абдоминальным синдромом с повышением острофазовых показателей. Рекомендована консультация ревматолога.

В декабре 2022 года пациент консультирован ревматологом консультативной поликлиники ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко», на основании жалоб и семейного анамнеза, по результатам лабораторного обследования, а именно: повышение СОЭ до 40 мм/час, положительный СРБ (более 100 мг/л), в общеклиническом анализе мочи – протеинурия, пациент направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко» с предварительным диагнозом – М 35.9 Системные поражение соединительной ткани неуточненные. На этапе амбулаторно обследования пациент получал нестероидные противовоспалительные препараты – ацеклофенак 100 мг 2 раза в день под прикрытием ингибитора протонной помпы омепразол 20 мг в сут при болевом синдроме – без клинически значимого терапевтического эффекта. При объективном осмотре в стационаре общее состояние удовлетворительное. Положение активно. Сознание ясное. Рост 178 см, вес 82,3 кг. ИМТ = 25,98 кг/м². Объем талии – 96 см. Объем бедер – 108 см. Кожные покровы и слизистые оболочки физиологической окраски и влажности. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Мышцы развиты нормально, силы и тонус не изменены. Тест Шобера 5 см, экскурсия грудной клетки 4 см, расстояние «козелок-стена» 13 см, наклон вправо 5 см, наклон влево 8 см. Болезненность при пальпации и умеренная деформация голеностопных суставов, объём пассивных и активных движений сохранен во всех суставах верхних и нижних конечностей. Оценка боли по ВАШ 46 мм. Область сердца не изменена, верхушечный толчок в 5 межреберье на 1 см кнутри от среднеключичной линии слева. Перкуторно границы сердца в норме. Тоны сердца ясные, патологических шумов нет. ЧСС = Ps=76 уд/мин. АД – 120/80 мм рт.ст. Грудная клетка развита правильно. ЧДД = 16/мин. Дыхание смешанное, аускультативно везикулярное. Живот симметричный, слегка вздут, при пальпации умеренно болезненный по ходу толстого кишечника. Печень не пальпируется, перкуторно нижний край печени по реберной дуге. Селезенка не пальпи-

руется. Область почек не изменена, почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. В ОАК отмечалась легкая анемия – гемоглобин 119 г/л, лейкоцитоз 11.2×10^9 , палочкоядерные нейтрофилы 8%, СОЭ – 52 мм/час, повышение СРБ – 95,3 мг/л, РФ – 15,6 МЕ/мл, суточная экскреция белка 0,924 г/сут. При рутинном контроле бактериологических посевов крови, мочи – результаты отрицательны. В биохимическом анализе выявлено незначительное повышение АЛТ – 41 ЕД/л, АСТ – 48 ЕД/л, а также СКФ – 70 мл/мин/1,73м², что соответствовало стадии С2 ХБП. За время нахождения в стационаре (4-й день пребывания пациента) зафиксирован эпизод подъема температуры до 38,9оС, что сопровождалось приступообразными болями в области живота, а также усилением боли и отечности голеностопных суставов, был осмотрен хирургом – острая хирургическая патология исключена, в контроле проведено УЗИ ОБП – без отрицательной динамики. Длительность описанного приступа около суток, в это время пациент получал нимесулид 100 мг 2 раза в день под прикрытием ингибиторов протоновой помпы – омепразол в суточной дозировке 20 мг. Было принято решение отправить пациента на консультацию к главному внештатному специалисту по медицинской генетике МЗ РК с последующим генетическим исследованием по Программе поддержки пациентов с подозрением на наследственные аутовоспалительные заболевания в ФГБНУ МГНЦ Лаборатория селективного скрининга г. Москва, в результате которого была выявлена мутация с2080A>G/G, p.M694V в 10-м экзоне гена MEFV в гомозиготном состоянии. Таким образом, на основании наличия подтверждающего генотипа гена MEFV и клинических критериев, а именно: боли в животе, артрит, длительность эпизодов 1-3 дня, лихорадка с повышением острофазовых показателей обоснован клинический диагноз – E85.0 Семейная средиземноморская лихорадка (Периодическая болезнь), аутосомно-рецессивный тип наследования согласно клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом РФ по ведению пациентов с ССЛ (Наследственный семейный амилоидоз) 2023-2024-2025 (14.03.2023) – была проведена оценка индекса повреждений при аутовоспалительных заболеваниях (ADDI)-2 балла, оценка тяжести течения семейной средиземноморской лихорадки по Pras et al. составила 10 баллов [7].

В лечении рекомендовано постоянный пожизненный прием препарата – колхицин, согласно федеральным рекомендациям 2 мг в день [30].

На фоне проводимого лечения (колхицин 2 мг в день) пациент был на контрольных визитах у ревматолога консультативной поликлиники ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко» через 1, 3 и 6 месяцев. При расспросе отмечал удовлетворительное самочувствие, в течение указанного времени (спустя 2 месяца после начала терапии колхицином) наблюдалось однократное в течение суток повышение температуры до 37,6оС с умеренным болевым син-

дромом в области живота, признаков периферического артрита не было, в этот период пациент дополнительно принимал нимесулид 100 мг в день. За время приема колхицина не отмечено нейтропении, клинически значимых повышений трансаминаз. Была проведена оценки эффективности патогенетической терапии по FMF50 через 3 и 6 месяца после начала терапии – ни в одном из 6 критериев не отмечалось ухудшение в ответствующие временные критерии, а также индекс активности аутовоспалительных заболеваний (AIDAI) через 6 месяцев составил 4 балла. Динамика лабораторных показателей через 1,3,6 месяцев на фоне приема колхицина представлена в таблице 1.

Обсуждение

Клиническая картина ССЛ может быть различной, вероятно, в зависимости от ее генетической гетерогенности и факторов окружающей среды и характеризуется рецидивирующими кратковременными эпизодами сыпи, артрита, плеврита, перитонита, сопровождающейся повышением температуры тела [4]. Недавние систематические исследования определили различные воспалительные состояния, связанные с ПБ. Все чаще используется в повседневной клинической практике генетическое тестирование, так как оно стало дешевым и широкодоступным [1].

Начиная с периода детства, у пациентов наблюдаются кратковременные, самостоятельно разрешающиеся приступы лихорадки и боли в животе, груди или суставах с системным воспалением [5]. Периодичность не является строгой, эпизоды могут возникать от одного раза в неделю до одного раза в три-четыре месяца или чаще у нелеченых пациентов. Эпизоды обострения очень сильно влияют на качество жизни и резко контрастируют с полным благополучием в периоды без приступов [6].

Было идентифицировано несколько триггеров приступов, таких как стрессовые события, воздействие холода и менструальный цикл у женщин пубертатного и постпубертатного возраста. Было обнаружено, что продромальный период является частым проявлением ССЛ, который наблюдается примерно у 50% пациентов. Чаще всего это влечет за собой ощущение общего недомогания и дискомфорта, включая неврологические проявления, такие как головная боль или боль в животе [4].

В 90% случаев заболевание начинается в детстве, при этом 65% пациентов моложе 10 лет [7]. Молодой возраст начала (<2 лет) связан с более тяжелым течением заболевания, более высокой пенетрантностью мутаций и более выраженной задержкой диагностики [8]. Меньшее количество исследований посвящено изучению ССЛ у взрослых, в этих случаях средний возраст клинического начала заболевания составлял 32,5 года, что сопровождалось более легкими симптомами и меньшим количеством осложнений заболевания или их отсутствием [9].

Динамика лабораторных показателей через 1, 3 и 6 месяцев приема колхицина 2 мг в сутки

Показатели/время исследования	Hb г/л	Le *10 ⁹	СОЭ мм/час	СРБ мг/л	Суточная экскреция белка с мочой, г/сут	СКФ мл/мин/1,73 м ²
1 нед. терапии колхицином 2 мг в сут.	120	9.4	32	17,6	0,740	78
3 нед. терапии колхицином 2 мг в сут.	127	7.6	22	8.9	0,508	72
6 нед. терапии колхицином 2 мг в сут.	132	6.8	18	6.4	0,342	80

Лихорадка присутствует в 96% эпизодов воспаления и варьируется от 38° С до 40° С [10]. Возникает внезапно и длится от 12 до 72 часов. Типичный цикл демонстрирует спонтанное и быстрое повышение температуры, за которым следует плато и быстрое снижение [11]. У маленьких детей лихорадка может представлять собой уникальное проявление заболевания в начале заболевания с последующим развитием типичной клинической картины (включая серозит) в течение следующих $2,9 \pm 2,2$ года [12].

Боль в животе чрезвычайно часто возникает во время эпизодов лихорадки, встречается примерно у 94% пациентов [13], и она является вторичной по отношению к стерильному воспалению в брюшине. Обычно боль сильная и заставляет пациента принять вынужденное положение и постельный режим. Иногда может имитировать острый живот с резкой болезненностью, снижением перистальтики, растяжением и ригидностью мышц живота. При проведении обзорной рентгенографии органов брюшной полости могут выявить рентгенологические признаки непроходимости кишечника, в связи с чем пациента направят на проведение диагностической лапароскопии и, возможно, на «необоснованное» хирургическое вмешательство [4].

Плевральный выпот может проявляться болью в груди, одышкой, аускультативно звуками трения плевры в пораженном участке плевры [14]. Частота варьируется в разных исследовательских группах и колеблется от 20 до 60%. Дополнительной рентгенологической находкой является переходящий небольшой плевральный выпот, который разрешается в течение 48 часов после приступа [4].

Перикардит встречается редко, но чаще, чем в общей популяции – около 7 на 1000 случаев – и может проявляться загрудинной болью и аномалиями сегмента ST на электрокардиограмме. Обычно это происходит спустя годы после постановки диагноза, хотя однозначно это может быть его первым признаком [15].

Суставные проявления наблюдаются в 50% случаев и проявляются в виде переходящих артралгий или моно-/ олигоартрита. Рецидивирующий моноартрит является наиболее частым проявлением и обычно поражает коленный, тазобедренный и/

или голеностопный суставы. Артрит обычно сопровождается сильной воспалительной реакцией с покраснением и отеком пораженного сустава. В результате артроцентеза возможно получить асептический экссудат или экссудат с небольшим количеством воспалительных клеток. Синовиит обычно разрешается через 24-48 часов с таким же развитием приступов в животе или грудной клетке без каких-либо последствий. Однако в некоторых случаях в литературе был описан прогрессивно деструктивный артрит. Менее частым проявлением поражения суставов при ССЛ является спондилоартропатия, которая часто HLA-B27-отрицательна [4].

Миалгия может быть связана с ССЛ и варьироваться от спонтанной генерализованной саморазрешающейся мышечной боли до боли в мышцах нижних конечностей при физической нагрузке и, реже, длительной фебрильной миалгии [16].

Хотя и редко, у примерно 13% пациентов по данным Yildirim и соавторов [17], рожеподобная эритема является наиболее типичным кожным проявлением ССЛ, которое чаще всего наблюдается в качестве сопутствующего синдрома при артрите. Она проявляется в виде болезненных, уплотненных, воспаленных и эритематозных бляшек, обычно расположенных в области голени, голеностопного сустава и тыла стопы. Эритема стопы обычно связана с артритом голеностопного сустава и может быть вызвана физической нагрузкой и самопроизвольно исчезнуть в течение 48-72 ч после отдыха [4].

Принимая во внимание многообразную клиническую картину заболевания, все же диагностика данной патологии сложна и довольно часто пациенты долгое время, можно сказать, безуспешно «лечатся» совершенно от других заболеваний. Согласно современным представлениям, ПБ диагностируется клинически с учетом этнической принадлежности и молекулярно-генетического исследования [18].

Диагноз ССЛ устанавливается на основании анамнеза пациента, маркеров воспаления, а в последнее время и с помощью генетического тестирования. Для диагностики ССЛ было предложено несколько наборов клинико-диагностических критериев.

В настоящее время для установления диагноза ССЛ разработаны несколько вариантов диагности-

Табл. 2

Критерии диагностики Тель-Хашомера (1998 г).**Большие критерии**

Типичные атаки:

1. Перитонит (генерализованный)
2. Плеврит (односторонний) или перикардит
3. Моноартрит (коленного, тазобедренного, голеностопного суставов)

Малые критерии

1-3. Неполная атака с вовлечением >1 из нижеприведенных локализаций:

1. Живот
2. Грудная клетка
3. Сустав
4. Нагрузочная боль в ногах
5. Хороший ответ на терапию колхицином

Поддерживающие критерии

1. Наличие случаев ССЛ в семейном анамнезе
2. Принадлежность к соответствующей этнической группе

3. Возраст начала заболевания до 20 лет

4-7. Характеристика атаки:

4. Тяжелая, приковывающая к постели
5. Спонтанное разрешение атаки
6. Наличие бессимптомных промежутков
7. Повышение уровня лабораторных маркеров воспаления с возрастанием значений >1 из следующих признаков: количество лейкоцитов в клиническом анализе крови, СОЭ, сывороточный амилоид А и/или фибриноген

8. Эпизоды протеинурии/гематурии

9. Непродуктивная лапаротомия или удаление «белого» (без флегмонозного воспаления) аппендикса

10. Кровнородственный брак родителей

ческих критериев, одними наиболее надежными являются критерии Тель-Хашомера (Табл. 2) [19].

Также в рутинной практике могут использоваться клинические диагностические/классификационные критерии ССЛ EUROFEVER, основанные на оценке в баллах таких симптомов, как продолжительность эпизодов, боль в грудной клетке, абдоминальная боль, принадлежность к этносам Восточного и Северного Средиземноморья в баллах при отсутствии афтозного стоматита, уртикарной сыпи. Увеличенных шейных лимфатических узлов, длительности эпизодов более 6 дней, при этом диагноз ССЛ устанавливается при сумме баллов более или равной 60 [28]. В РФ используется классификация ССЛ, разработанная Аругтюняном В.М. и Акопяном Г.С., а также применяются новые классификационные критерии EUROFEVER/PRINTO при наличии молекулярно-генетического исследования [27, 29].

Генетическое тестирование рекомендуется пациентам при подозрении на ПБ в эндемичных странах для подтверждения диагноза, а также для

получения ценной информации о тяжести заболевания, такой как реакция на колхицин, риск осложнений заболевания и, в конечном итоге, долгосрочный прогноз [20, 21]. Таким образом, генетическое тестирование может проводиться либо с помощью метода Сэнгера, либо с помощью секвенирования нового поколения (NGS) одного гена. ISSAID/Европейская сеть качества молекулярной генетики (EMQN) рекомендует ограниченное первоначальное секвенирование экзона 10 MEFV у пациентов с подозрением на ССЛ [22].

Van Gorp и соавторы разработали функциональный диагностический тест для ССЛ, анализ колхицина *ex vivo*, с чувствительностью 86% и специфичностью 100%. Тест был основан на ингибирующем действии колхицина *in vitro* на мононуклеарные клетки периферической крови в отношении секреции ИЛ-1 β и ИЛ-18 посредством стимуляции токсином *A Clostridium difficile* [23].

Из основных лабораторных показателей, чаще всего определяют маркеры воспаления: количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), сывороточный белок амилоид А (SAA) и фибриноген, которые повышаются во время приступов и возвращаются к нормальным значениям в межприступный период [4].

Бесспорно, наиболее важным инструментом диагностики ПБ является опрос пациента, который должен включать подробную информацию о симптомах и истории развития болезни, этнической принадлежности, а также семейном анамнезе. На сегодняшний день молекулярно-генетическое тестирование MEFV доступно, но результаты тестов могут быть неоднозначны, поэтому их необходимо оценивать с осторожностью в клиническом контексте [30].

Целями лечения при ССЛ являются улучшение качества жизни (КЖ), снижение частоты, тяжести и длительности приступов, а также предотвращение долгосрочных повреждений, особенно АА-амилоидоза, путем минимизации хронического субклинического воспаления. Существует широкая гетерогенность клинической картины по типу и тяжести приступов среди различных пациентов. Следовательно, лечение необходимо подбирать индивидуально с мониторингом приступов и маркеров воспаления, а также по наличию протеинурии [24].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует, что периодическая болезнь может имитировать различные заболевания желудочно-кишечного тракта и требует дифференциальной диагностики с другими причинами воспаления. Таким образом, сложности на этапе диагностики можно объяснить наличием у пациентов смешанной формы ССЛ, которая может объединять симптомы аб-

доминантной, артралгической, лихорадочной или псевдо-малярийной форм.

Так как это системное воспаление, то снижается как локальный, так и системный иммунитет. Причиной этого заболевания являются мутации в гене MEFV, который кодирует белок пирин, участвующий в регуляции иммунного ответа. Так как пациент имеет мутацию в гетерозиготном состоянии, это значит, что он получил ее от одного из родителей. Это означает, что пациент мог не иметь клинических проявлений или иметь их в более легкой форме, чем у гомозиготных носителей, что и проявилось в виде неспецифических симптомов. Однако, как показывает наш случай, даже гетерозиготные носители могут иметь серьезные осложнения от этого заболевания.

Таким образом, диагноз должен подтверждаться не рутинным методом, а генетическим исследованием. Генетическое тестирование является важным методом для подтверждения диагноза и определения типа мутации.

Литература

- Tufan A., Lachmann H.J. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-2):1591-1610. doi: 10.3906/sag-2008-11.
- Schnappauf O., Chae J.J., Kastner D.L., Aksentijevich I. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol.* 2019;7(10):1745. doi: 10.3389/fimmu.2019.01745.
- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997. 17(1):25-31. doi: 10.1038/ng0997-25.
- Lancieri M., Bustaffa M., Palmeri S., Prigione I., Penco F., Papa R., Volpi S., Caorsi R., Gattorno M. An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9584. doi: 10.3390/ijms24119584.
- Rigante D., La Torraca I., Ansuini V., Compagnone A., Sallì A., Stabile A. The multi-face expression of familial Mediterranean fever in the child. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10(4):163-71.
- Livneh A., Langeritz P., Zemer D., Padeh S., Migdal A., Sohar E., Pras M. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26(3):612-27. doi: 10.1016/S0049-0172(96)80012-6.
- Padeh S., Livneh A., Pras E., Shinar Y., Lidar M., Feld O., Berkun Y. Familial Mediterranean Fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. *J Pediatr.* 2010;156(6):985-989. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.010.
- Tanatar A., Karadağ S.G., Çakan M., Sönmez H.E., Ayaz N.A. Age of onset as an influencing factor for disease severity in children with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol.* 2021;31(1):219-222. doi: 10.1080/14397595.2020.1719594.
- Hernández-Rodríguez J., Ruiz-Ortiz E., Tomé A., Espinosa G., González-Roca E., Mensa-Vilaró A., Prieto-González S., Espígol-Frigolé G., Mensa J., Cardellach F., Grau J.M., Cid M.C., Yagüe J., Arostegui J.I., Cervera R. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmun Rev.* 2016;15(1):9-15. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.008.
- Ben-Chetrit E., Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1998;351(9103):659-664. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09408-7.
- Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017;36(8):1707-1713. doi: 10.1007/s10067-017-3715-5.
- Padeh S., Livneh A., Pras E., Shinar Y., Lidar M., Feld O., Berkun Y. Familial Mediterranean Fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. *J Pediatr.* 2010;156(6):985-989. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.010.
- Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):1-11. doi: 10.1097/01.md.0000152370.84628.0c.
- Zadeh N., Getzug T., Grody W.W. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med.* 2011;13(3):263-9. doi: 10.1097/GIM.0b013e31820e27b1.
- Cantarini L., Lopalco G., Selmi C., Napodano S., De Rosa G., Caso F., Costa L., Iannone F., Rigante D. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmun Rev.* 2015;14(2):90-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.005.
- Kushnir T., Eshed I., Heled Y., Livneh A., Langeritz P., Ben Zvi I., Konen E., Lidar M. Exertional muscle pain in familial Mediterranean fever patients evaluated by MRI and 31P magnetic resonance spectroscopy. *Clin Radiol.* 2013;68(4):371-5. doi: 10.1016/j.crad.2012.08.030.
- Gezgin Yildirim D., Seven M.B., Gönen S., Söylemezoglu O. Erysipelas-like erythema in children with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;127(5):101-104.
- Емельянова О.Н., Петрухина П.И. Семейная средиземноморская лихорадка у детей. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020;(2):151-160. doi: 10.52485/19986173_2020_2_151.
- Амарян Г.Г. Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) у детей. *Медицинский совет.* 2017;(19):222-228. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-222-228.
- Kushnir T., Eshed I., Heled Y., Livneh A., Langeritz P., Ben Zvi I., Konen E., Lidar M. Exertional muscle pain in familial Mediterranean fever patients evaluated by MRI and 31P magnetic resonance spectroscopy. *Clin Radiol.* 2013;68(4):371-5. doi: 10.1016/j.crad.2012.08.030.
- Rowczenio D.M., Lachmann H.J. How to prescribe a genetic test for the diagnosis of autoinflammatory diseases? *Presse Med.* 2019;48(1 Pt 2):e49-e59. doi: 10.1016/j.lpm.2018.08.015.
- Shinar Y., Ceccherini I., Rowczenio D., Aksentijevich I., Arostegui J., Ben-Chetrit E., Boursier G., Gattorno M., Hayrapetyan H., Ida H., Kanazawa N., Lachmann H.J., Mensa-Vilaro A., Nishikomori R., Oberkanins C., Obici L., Ohara O., Ozen S., Sarkisian T., Sheils K., Wolstenholme N., Zonneveld-Huijssoon E., van Gijn M.E., Touitou I. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. *Clin Chem.* 2020;66(4):525-536. doi: 10.1093/clinchem/hvaa024.
- Van Gorp H., Huang L., Saavedra P., Vuyksteke M., Asaoka T., Prencipe G., Insalaco A., Ogunjimi B., Jayaratnam J., Cataldo I., Jacques P., Vermaelen K., Dullaers M., Joos R., Sabato V., Stella A., Frenkel J., De Benedetti F., Deboorne J., Haerynck F., Calamita G., Portincasa P., Lamkanfi M. Blood-based test for diagnosis and functional subtyping of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):960-968. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216701.
- Knieper A.M., Klotsche J., Lainka E., Berger T., Dressler F., Jansson A.F., Rietschel C., Oommen P.T., Berendes R., Niehus T., Neudorfer U., Foell D., Wittkowski H., Kallinich T. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(9):1597-1606. doi: 10.1093/rheumatology/kex222.
- Жозова О.В., Лагунова Н.В., Пвановский С.В., Салугина С.О., Костик М.М. Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(3):339-344. doi: 10.14412/1995-4484-2019-339-344.
- Моисеев С.В., Рамеев В.В. Канakinумаб в лечении периодической болезни и других аутовоспалительных заболеваний — исследование CLUSTER. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;27(4):59-64.
- Gattorno M., Hofer M., Federici S., Vanoni F., Boris F., Aksentijevich I., Anton J., Arostegui J.I., Barron K., Ben-Chetrit E., Brogan P.A., Cantarini L., Ceccherini I., De Benedetti F., Dedeoglu F., Demirkaya E., Frenkel J., Goldbach-Mansky R., Gul A., Hentgen V., Hoffman H., Kallinich T., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J., Lachmann H.J., Laxer R.M., Livneh A., Obici L., Ozen S., Rowczenio D., Russo R., Shinar Y., Simon A., Toplak N., Touitou I., Uzziel Y., van Gijn M., Foell D., Garassino C., Kastner D., Martini A., Sormani M.P., Ruperto N.; Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1025-1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048.
- Federici S., Sormani M.P., Ozen S., Lachmann H.J., Amaryan G., Woo P., Kone-Paut I., Devarrat N., Cantarini L., Insalaco A., Uzziel Y., Rigante D., Quartier P., Demirkaya E., Herlin T., Meini A., Fabio G., Kallinich T., Martino S., Butbul A.Y., Olivieri A., Kuemmerle-Deschner J., Neven B., Simon A., Ozdogan H., Touitou I., Frenkel J., Hofer M., Martini A., Ruperto N., Gattorno M.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Eurofever Project. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580.
- Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). М., Медицинское информационное агентство. 2000; 302 с.
- Клинические рекомендации — Семейная средиземноморская лихорадка (Наследственный семейный амилоидоз) — 2023-2024-2025 (14.03.2023) — Утверждены Минздравом РФ, 177с.

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