

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

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

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal
of Internal Diseases

КТЖ

№2 / 2020 год / www.crimtj.ru

№2

№2 / 2020 год / www.crimtj.ru

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

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

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal
of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

Выходные данные

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

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

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

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

№2, 2020 г.

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

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

Подписной индекс по каталогу Роспечати - 80109

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

Подписано в печать 29.06.2020 г.

Розничная цена свободная

Главный редактор

И.Л. Кляритская, г. Симферополь

Зам. главного редактора

Ю.А. Мошко, г. Симферополь

Ответственный секретарь

И.А. Иськова, г. Симферополь

Ответственный редактор

Е.В. Максимова, г. Симферополь

Редакционная коллегия:

О.Н. Крючкова, г. Симферополь

В.В. Килесса, г. Симферополь

Е.А. Ицкова, г. Симферополь

Редакционный совет:

Н.В. Иванова, г. Симферополь

В.П. Чуланов, г. Москва

А.А. Шептулин, г. Москва

И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург

А.С. Трухманов, г. Москва

Н.В. Костенко, г. Астрахань

М.В. Маевская, г. Москва

Н.Н. Каладзе, г. Симферополь

Hasan Ozkan, Анкара, Турция

А.В. Кубышкин, г. Симферополь

А.В. Петров, г. Симферополь

С.И. Жадько, г. Симферополь

©Крымский терапевтический журнал

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. VERNADSKY,
MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY

CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский
терапевтический журнал

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

Frequency: quarterly

Published from 2004.

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

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

#2, 2020

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

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

E-mail: crimtj@mail.ru

Internet site: crimtj.ru

Phone: +79788752152

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

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

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

At a reprint the reference to the journal required

Russian scientific-practical journal

Editor-in-Chief

IL Kliaritskaia, Simferopol

Assistant of editor-in-chief

YA Moshko, Simferopol

Executive secretary

IA Iskova, Simferopol

Executive editor

EV Maksimova, Simferopol

Editorial Board

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

Editorial Council Members

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

Содержание

Лекции и обзоры

- Ведение пациентов с целиакией в свете рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD).....5
И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Т.А. Цапак
- Сочетание функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: спорные и нерешенные вопросы.....12
А.А. Шептулин, Ю.С. Работягова
- Гипертрофическая кардиомиопатия, современное состояние проблемы. Особенности ведения беременности и родов.....17
О.Н. Крючкова, Ю.А. Кучеренко, Т.В. Кучеренко, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна

В помощь практическому врачу

- Заболевания печени у беременных.....21
Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская
- Нарушения ритма у коморбидных пациентов. Эффективность и безопасность антиаритмической терапии32
О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова
- Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста: особенности диагностики и лечения37
Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова

Оригинальные исследования

- Теоретические основы статистического исследования состояния здоровья населения Российской Федерации44
И.Л. Кляритская, В.И. Колесник
- Прогностический анализ факторов, влияющих на исход инициального курса антисекреторной терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа.....50
И.Л. Кляритская, Е.В. Семенихина, В.В. Кривой, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко
- Воспалительные изменения в тканях пародонта как показатель выраженности системных метаболических нарушений57
Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец
- Лекарственно-индуцированное поражение печени: новые возможности диагностики.....63
Е.О. Шелихова, И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова
- Здоровый образ жизни как определяющий фактор продолжительности жизни69
Т.А. Цапак, И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова

Мировые новости

- Рекомендации Европейского кардиологического общества 2019 года по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии.....76
Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова

Contents

Lectures and Reviews

- Managing patients with celiac disease in the light of the recommendations of the European society for the study of celiac disease (ESsCD) 5
I.A. Iskova, I.L. Klaritskaia, V.V. Krivoy, T.A. Tsapyak
- The overlap of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: controversial and unresolved issue 12
A.A. Sheptulin, Yu.S.Rabotyagova
- Hypertrophic cardiomyopathy. The current state of the problem. Features of pregnancy and childbirth 17
O.N. Kryuchkova, Yu. A. Kucherenko, T.V. Kucherenko, E.A. Itskova, E.U. Turna

To help the practitioner

- Liver disease in pregnant women..... 21
E.I. Grigorenko, E.V. Maksimova, I.L. Kliaritskaia
- Rhythm disorders in comorbid patients. Efficiency and safety of antiarrhythmic therapy 32
O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova
- Chronic heart failure among elderly age people: special diagnostics and treatment 37
Y.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova., E.U. Turna, E.A. Kostyukova

Original articles

- Theoretical bases of statistical study of the health condition of the population of the Russian Federation 44
I.L. Kliaritskaia, V.I. Kolesnik
- Prognostic analysis of factors affecting the outcome of the initial course of antisecretory therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and obesity against the background of type 2 diabetes 50
I.L. Kliaritskaia, E.V. Semenikhina, V.V. Krivoy, E.O. Shelikhova, Y.A. Moshko
- Inflammatory changes in periodontal tissues as an indicator of the severity of systemic metabolic disorders 57
D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets
- Drug-induced liver injury: new diagnostic options..... 63
E.O. Shelikhova, I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova
- Healthy lifestyle as a determining factor in life expectancy 69
T.A. Tsapyak, I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivoy, I.A. Iskova

World news

- Recommendations of the European society of cardiology 2019 for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism 76
E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutay, N.V. Zhukova

Ведение пациентов с целиакией в свете рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD)

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

Managing patients with celiac disease in the light of the recommendations of the European society for the study of celiac disease (ESsCD)

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

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: целиакия, серологическое исследование, аглютеновая диета

Резюме

Ведение пациентов с целиакией в свете рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD)

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

Целиакия – это иммуно-опосредованное заболевание, возникающее у людей, генетически восприимчивых к глютену. Диагноз целиакии подтверждается положительным серологическим тестированием, а также клиническим и гистологическим ответом на аглютеновую диету. Диагностика целиакии сложна и требует тщательного и индивидуального подхода к каждому случаю заболевания. Генетическое типирование HLA, выполненное в сочетании с морфологическим исследованием, поможет исключить или подтвердить диагноз целиакии у пациентов с серонегативной целиакией. В статье представлен ряд решений в особых сценариях диагностики заболевания, предложенных Европейским обществом по изучению целиакии. Единственным методом лечения целиакии является пожизненная аглютеновая диета. Все пациенты с целиакией должны тесно сотрудничать с диетологом для правильного соблюдения аглютеновой диеты. Рассмотрены рекомендации экспертов по соблюдению строгой пожизненной аглютеновой диеты и ежегодному мониторингу больных целиакией. Лечащий врач должен выявлять симптомы нарушения всасывания в тонком кишечнике, ассоциированные аутоиммунные состояния и правильность соблюдения диеты с помощью глютенспецифичных антител. Целью лечения больных целиакией является отсутствие симптомов и заживление слизистой оболочки тонкой кишки.

Ключевые слова: целиакия, серологическое исследование, аглютеновая диета

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

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

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

Цапак Татьяна Анатольевна – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail- tsaryak69@yandex.ru

Abstract.

Managing patients with celiac disease in the light of the recommendations of the European society for the study of celiac disease (ESsCD)

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

Celiac disease is an immune-mediated disorder occurring in people genetically susceptible to gluten. The diagnosis of CD is supported by positive antibody testing as well as symptomatic and histologic response to a gluten-free diet. Diagnosis of celiac disease is complex and requires a thorough and individual approach to each case of the disease. Genetic typing of HLA performed in combination with morphological research will help exclude or confirm the diagnosis of celiac disease in patients with seronegative celiac disease. The article presents a number of solutions in special scenarios for the diagnosis of the disease, proposed by the European Society for the Study of Celiac Disease. The only treatment for celiac disease is a lifelong gluten-free diet. All patients with celiac disease should work closely with a dietitian to ensure proper adherence to the gluten-free diet. The recommendations of experts on a strict lifetime gluten-free diet and annual monitoring of patients with celiac disease are considered. The physician should identify symptoms of malabsorption in the small intestine, associated autoimmune conditions and dietary adherence by measuring coeliac-specific antibodies. The goal of treating patients with celiac disease is the absence of symptoms and healing of the small intestine mucosa.

Keywords: celiac disease, serological examination, gluten-free diet

Целиакия – одно из сложных и загадочных заболеваний, обладающее множеством клинических проявлений, характерных как для патологии желудочно-кишечного тракта, так и для патологии других органов и систем. Диагностика целиакии сложна и требует тщательного и индивидуального подхода к каждому случаю заболевания. Для верификации диагноза целиакии необходима положительная специфическая серология (антитела к тканевой трансглутаминазе (TG2), антитела к дезаминированным пептидам глиадина (DGP) и антитела к эндомизию (EMA) у пациентов с морфологически подтвержденной атрофией ворсин (AB) кишечника [1, 2]. Необходимо помнить о том, что IgA-TG2 могут быть отрицательными у 5-15% пациентов с целиакией, подтвержденной морфологическим исследованием на глютенсодержащей диете [3]. Убедительно подтверждает диагноз гистологический ответ на аглютенную диету (АГД) у пациентов с АВ, но это требует в дальнейшем проведения серии биопсий. Повторное введение глютена с последующим улучшением или ухудшением клинической картины имеет очень низкую прогностическую ценность для диагностики и не должно использоваться в клинической практике при отсутствии других подтверждающих доказательств. Генетическое типирование HLA, проведенное в комбинации с морфологическим исследованием, поможет исключить или подтвердить диагноз целиакии у пациентов с серонегативной целиакией. Биопсия тонкой кишки является основным доказательством в сложном пути верификации диагноза. Кроме того, эндоскопическое исследование позволяет выявить и другие ассоциированные с целиакией состояния, такие как эозинофильный эзофагит, аутоиммунный гастрит и лимфоцитарный гастрит и ее осложнения (аденокарцинома тонкой кишки и энтеропатия, связанная с Т-клеточной лимфомой) [4, 5]. От-

дельно необходимо обратить внимание на вариант целиакии, при котором пациенты не могут быстро реагировать на АГД (медленные респондеры) или являются рефрактерными к лечению. В таких случаях необходимо иметь гистологический индекс в дебюте заболевания для сравнения с гистологическими данными на АГД [6, 7].

Европейское общество по изучению целиакии (ESsCD) предлагает ряд решений в особых сценариях диагностики заболевания:

Положительная серология с нормальной биопсией:

в ряде случаев встречаются ложноположительные результаты TG2, как правило, в низком титре и при наличии гипергаммаглобулинемии, аутоиммунных заболеваний, хронических заболеваний печени, застойной сердечной недостаточности и кишечных инфекций. Начальным этапом в оценке таких пациентов должен быть пересмотр биопсий на предмет наличия аномалий. Следующим шагом будет подтверждение того, что пациент на момент эндоскопии находился на полной глютенсодержащей диете. Если пациент находился на низкоглютенной диете, то рекомендуется повторить биопсию после приема глютена в течение 2-6 недель. Следует провести генотипирование HLA-DQ2/8. При наличии генотипа HLA-DQ2/8 – пациенты с положительной серологией и нормальной слизистой оболочкой считаются имеющими «потенциальную целиакию». При таком сценарии обязательно проведение серологического тестирования не только на антитела к TG2, но и другие антитела, например, антитела EMA. В том случае, если при тестировании более чем один серологический тест является положительным, это будет говорить в пользу того, что у пациента есть истинная целиакия [8]. У бессимптомных пациентов при проведении повторного серологического

тестирования решение о проведении биопсии двенадцатиперстной кишки может быть отложено на 3-6 месяцев.

Нормальная ворсинчатая архитектура с дуоденальным лимфоцитозом (Марш-1).

Большое количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в биоптатах двенадцатиперстной кишки не обладает специфичностью и может быть обнаружено как при целиакии, так и при другой патологии кишечника и приеме ряда препаратов. Определение этиологического повреждающего фактора – сложный процесс и зависит от правильной интерпретации клинических, серологических и морфологических данных. Степень повреждения слизистой оболочки коррелирует с данными серологического тестирования, поэтому только отрицательная серология не исключает целиакии у больных с морфологической картиной Марш-1. До сих пор нет твердых научно обоснованных рекомендаций, которые можно было бы дать относительно наилучшего диагностического подхода при таком сценарии. У симптомных пациентов и / или наличии позитивных серологических маркеров при наличии Марш-1 эксперты предлагают следующий подход: если оба серологических теста TG2 и ЕМА положительны, то, скорее всего, целиакия считается подтвержденной и должна быть назначена и начата АГД. У взрослого пациента целесообразно повторение биопсии двенадцатиперстной кишки и серологии через 12 месяцев. При отрицательном результате ЭМА и отсутствии HLA-DQ2/8 – целиакия исключается, в то время как при наличии HLA-DQ2/8 целесообразно повторное серологическое тестирование и биопсия через 6-12 месяцев.

Отрицательная серология с биопсией двенадцатиперстной кишки.

Серонегативными пациентами при постановке диагноза являются 2-15% больных целиакией. Термин «серонегативная целиакия» (СНЦ) следует строго использовать для обозначения пациентов с АВ, у которых наблюдается положительный ответ на АГД, но присутствует отрицательная серология (IgA/IgG-ЕМА, IgA/IgG-TG2 и IgG-DGP), при наличии HLA-DQ2/DQ8 и исключении других причин серонегативной АВ [9, 10]. СНЦ может наблюдаться на ранних стадиях целиакии и у тех пациентов, которые были на АГД до тестирования. Такой сценарий развития может быть результатом нарушения иммунорегуляции и применения иммунодепрессантов. По сравнению с серопозитивным вариантом целиакии, в исследовании DeGaetani M, Tennyson CA, Lebowohl B, et al. пациенты с СНЦ были старше на момент постановки диагноза, чаще имели типичные симптомы и ассоциировались с более тяжелым поражением слизистой оболочки и наличием ассоциированных аутоиммунных заболеваний [11]. Интересным фактом является наличие депозитов TG2 в слизистой оболочке тонкого кишечника у пациентов с СНЦ, не-

смотря на их серонегативность [12]. Антитела к TG2 связываются с кишечной трансглутаминазой с высокой авидностью, что делает антитела неспособными войти в циркуляторное русло и вызвать серопозитивность. У пациентов с неясным диагнозом и/или нетипичными результатами морфологического исследования, биопсия должна быть пересмотрена патологом, специализирующимся на патологии желудочно-кишечного тракта и имеющим опыт в диагностике целиакии. Если исходные биопсии недоступны или оказываются непригодными для повторной оценки, следует провести повторную эндоскопию с биопсией. Последним этапом диагностики является генотипирование HLA-DQ2/DQ8. Пациентам с IgA-дефицитом серологическое тестирование рекомендуется проводить на основе антител IgG-DGP, поскольку риск развития целиакии у них в 10-20 раз выше. В том случае, если IgG-DGP оказываются положительными, то пациент считается серопозитивным.

Диагностика целиакии у пациентов, находящихся на АГД. Сразу после инициации и в течении 1-3 месяцев соблюдения строгой АГД уровень серологических маркеров и слизистая оболочка тонкой кишки еще не приходят в норму. У незначительной части пациентов наблюдается быстрая нормализация общего состояния, лабораторных и морфологических данных. Исходя из этого, нормальные результаты серологического и морфологического исследований пациентов, изначально находящихся на АГД, не могут быть использованы для верификации диагноза. Точку в диагностическом поиске ставит отрицательный результат генотипирования HLA-DQ2/8. В некоторых сложных диагностических ситуациях пациентам, уже находящимся на АГД, требуется проведение провокационного теста с глютеном [13]. Введение глютена в пищу в дозе не менее 10 г/сут в течение 6-8 недель, уже давно является привычной методикой. Существуют противоречивые результаты нескольких исследований, в которых оценивалось влияние провокационного теста с глютеном на структуру слизистой оболочки тонкой кишки. В исследовании Lähdeaho M-L, Mäki M, Laurila K, et al. значимое поражение слизистой оболочки регистрировалось у большинства пациентов только через 2 недели после введения глютена, в то время как аналогичное исследование Sarna VK, Skodje GI, Reims HM, et al. не подтверждает эти данные [14, 15]. В будущем альтернативой провокационному тесту могут служить проточная цитометрия межэпителиальных лимфоцитов или тестирование на наличие тетрамера HLA-DQ-глютена в крови [16]. В настоящее время продолжается изучение данных методик для внедрения их в реальную клиническую практику. Кроме того, в ряде исследований рассматривается возможность определять в качестве диагностических маркеров ФНО- γ , сывороточные ИЛ-2, ИЛ-8 и ИЛ-10, транзиторно высвобождающихся цитокинов, уже после 3-дневного према глютенсодержащей пищи [17].

Рекомендации экспертов ESsCD:

1. Подтверждение диагноза целиакии должно основываться на клинических данных, позитивной серологии и гистологии двенадцатиперстной кишки. (Сильная рекомендация, высокий уровень доказательств)

2. Улучшение клинической картины или возникновение обострения после повторного введения глютена имеет очень низкую прогностическую ценность для диагностики целиакии и не должно использоваться в качестве решающего фактора при отсутствии других доказательств. (Сильная рекомендация, высокий уровень доказательств)

3. У пациентов с АВ позитивная специфическая серология подтверждает диагноз целиакии. (Сильная рекомендация, высокий уровень доказательств)

4. Бессимптомным пациентам с позитивной, но в низком титре, серологией рекомендовано перед проведением биопсии провести повторное серологическое тестирование через 3-6 месяцев. (Условная рекомендация, низкий уровень доказательств)

5. В случае повышенного титра TG2 и нормальной гистологии: биопсия должна быть рассмотрена морфологом, знакомым с целиакией. Рекомендовано проведение повторной биопсии после введения глютена, если пациент не был на глютенсодержащей диете до тестирования. Обязательно проведение генотипирования HLA-DQ2/8. Дополнительной ценностью может обладать тестирование на наличие других антител, например, DGP и/или EMA (Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательств)

6. У пациентов с типичной клиникой и/или патологическими лабораторными показателями и морфологической картиной Marsh-1: если оба маркера и TG2 и EMA являются положительными, то целиакия, скорее всего, вероятна, если EMA отрицательны, то отсутствие HLA-DQ2/8 исключает целиакию; в то время как при наличии HLA-DQ2/8, рекомендовано повторить серологическое исследование через 6-12 месяцев. (Условная рекомендация, низкий уровень доказательств)

7. Диагноз СНЦ требует исключения всех причин АВ и тщательного анализа результатов генотипирования HLA-DQ2/8 и оценки ответа на АГД. При СНЦ серологические тесты, как IgA, так и IgG, должны быть отрицательными. (Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательств)

8. Пациентам, уже находящимся на АГД до проведения тестирования, необходимы серологическое исследование и типирование HLA. В случае положительной серологии рекомендовано проведение биопсии. При отрицательном результате серологического исследования и положительном типировании HLA DQ2/DQ8 рекомендовано проведение провокационного теста. (Сильная рекомендация, высокий уровень доказательств)

АГД – основной метод лечения целиакии, заключающийся в исключении всех злаковых и продуктов, их содержащих, из рациона пациента.

Пациентов с впервые установленным диагнозом необходимо тщательно ознакомить с АГД, правилам пользования отдельными кухонными приборами, кухонными поверхностями и тостерами. Большую роль играют поддержка семьи пациента и сопровождение со стороны медицинских работников. Приверженность строгой АГД выше у тех пациентов, которые хорошо осведомлены о заболевании и сути диеты. В большинстве стран высококачественные безглютеновые продукты продаются в супермаркетах, специализированных магазинах здорового питания и в интернете. Безглютеновые продукты, как правило, стоят дороже, чем эквивалентные продукты на основе пшеницы, и некоторые страны возмещают пациентам стоимость этой диеты. Пациенты с целиакией обладают разной чувствительностью к продуктам, загрязненным глютеном. Безопасный уровень глютена в пище является важным обсуждаемым и исследуемым вопросом. В обзоре Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, et al., посвященному «безопасному» содержанию глютена для пациентов с целиакией и аллергией на злаковые, утверждается, что ежедневный прием <10 мг глютена не оказывает повреждающего воздействия на структуру слизистой оболочки тонкой кишки, в то время как ежедневный прием 500 мг вызывает однозначное повреждение слизистой оболочки и прием 100 мг глютена – заметное отклонение от нормы. Ежедневное потребление 30 мг глютена не наносит вред слизистой оболочке, поэтому в настоящее время безопасный предел может быть установлен на уровне от 10 до 100 мг [18]. В систематическом обзоре 35 исследований, проведенном Akobeng AK, Thomas AG, приведены данные о том, что, хотя количество переносимого глютена варьирует у пациентов, ежедневное потребление глютена <10 мг маловероятно может вызвать значительное поражение тонкой кишки [19]. Содержание глютена в пищевых продуктах для больных с целиакией строго регламентировано ВОЗ, в 2008 году Комиссия Codex Alimentarius ВОЗ выпустила рекомендации по содержанию глютена в обработанных пищевых продуктах. В свою очередь Европейская комиссия в законе (EC41/2009), вступившем в силу с января 2012 года, уточнила и утвердила безопасную концентрацию глютена в «безглютеновых» продуктах – 20 ppm. Помимо пищевых продуктов, лекарственные препараты также должны быть четко маркированы как «безглютеновые» или «содержащие глютен». Роль диетологов в комплексном лечении целиакии крайне важна. Все пациенты с целиакией должны находиться в тесном взаимодействии с диетологом с целью правильного соблюдения АГД и контроля текущего и предотвращения потенциального дефицита нутриентов в рационе питания. Отсутствие приверженности строгой АГД приводит к развитию злокачественных новообразований кишечника, невынашиванию беременности и плохому фетальному исходу. В свою очередь строгая АГД снижает риск бесплодия, самопроизвольных абортов, преждев-

ременных родов и рождении детей с низким весом, сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований. Строгая АГД может помочь в достижении идеальной массы тела, независимо от того, страдает ли пациент дефицитом веса или ожирением на момент постановки диагноза.

Рекомендации экспертов ESsCD:

1. Пациенты с целиакией должны придерживаться пожизненной АГД. (Убедительная рекомендация, высокий уровень доказательств)

2. Овес безопасен для большинства пациентов с целиакией; его введение в рацион должно быть осторожным, и пациенты должны находиться под врачебным наблюдением для своевременного выявления побочных реакций. (Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательств)

3. Пациенты должны быть направлены к диетологу, который специализируется на целиакии, для получения детальной оценки нутритивного статуса, обучения АГД и последующего мониторинга. (Сильная рекомендация, умеренный уровень дока-

зательств)

4. Взрослые пациенты с впервые установленным диагнозом целиакии должны пройти тестирование для выявления дефицита основных микроэлементов, таких как железо, фолиевая кислота, витамин D и витамин B₁₂. (Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательств)

5. Пациентам следует рекомендовать диету с высоким содержанием клетчатки, дополненную цельнозерновым рисом, кукурузой, картофелем и большим количеством овощей. (Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательств)

Целиакия редко начинается с целиакийного кризиса – течения заболевания, для которого характерно острое и/или быстрое прогрессирование желудочно-кишечных симптомов, требующих госпитализации и/или парентерального питания. У таких пациентов могут наблюдаться признаки выраженной дегидратации – гемодинамическая нестабильность или ортостатическая гипотензия, неврологическая симптоматика и почечная дисфункция, метаболический ацидоз, гипоальбуминемия, электролитные нарушения и значительная потеря

Табл. 1

Предлагаемая схема наблюдения за взрослыми пациентами с целиакией

| | |
|--|--|
| При постановке диагноза (терапевт и диетолог) | <p>Полное физикальное обследование, с обязательным вычислением ИМТ</p> <p>Образование пациента</p> <p>Консультация диетолога</p> <p>Рекомендуется проведение семейного скрининга (DQ2/DQ8 и серологические тесты)</p> <p>Рекомендуется вступить в группы поддержки пациентов с целиакией</p> <p>Серологическое исследование (если ранее не получено)</p> <p>Рутинные тесты (полный анализ крови, железо, фолиевая кислота, витамин B₁₂, гормоны щитовидной железы, печеночные ферменты, кальций, фосфор, витамин D), денситометрия при постановке диагноза, но не позднее 30-35 лет</p> |
| 2-ое посещение 3-4 месяц (терапевт и диетолог) | <p>Оценка симптомов и адаптации пациента</p> <p>Оценка соблюдения диеты</p> <p>Серологическое тестирование (IgA-TG2)</p> |
| В 6 месяцев (терапевт) (по телефону) | <p>Оценка симптомов</p> <p>Оценка соблюдения диеты</p> <p>Серологическое тестирование</p> <p>Повтор рутинных тестов (если были отклонения от нормы)</p> |
| В 12 месяцев (терапевт и диетолог) | <p>Оценка симптомов</p> <p>Физикальный осмотр (по показаниям)</p> <p>Оценка соблюдения диеты</p> <p>Серологическое тестирование</p> <p>Повтор рутинных тестов</p> <p>Биопсия тонкой кишки (по показаниям)</p> |
| На 24-ом месяце (терапевт) | <p>Оценка симптомов</p> <p>Оценка соблюдения диеты</p> <p>Серологическое тестирование</p> <p>Оценка функции щитовидной железы</p> <p>Другие тесты по клиническим показаниям</p> |
| 36-й месяц-терапевт | <p>Денситометрия (если ранее было отклонение от нормы)</p> <p>Оценка симптомов</p> <p>Оценка соблюдения диеты</p> <p>Серологическое тестирование</p> <p>Оценка функции щитовидной железы</p> <p>Другие тесты по клиническим показаниям</p> |

веса. Примерно у 50% пациентов в течение нескольких месяцев до наступления кризиса выявляются стрессовые и провоцирующие события, такие как хирургическое вмешательство, инфекционное заболевание или беременность. Таким пациентам необходима госпитализация в специализированное отделение для внутривенной гидратации, нормализации электролитного баланса, при необходимости назначения полного парентерального питания и стероидов. Оптимально, чтобы в клинике гастроэнтеролог и диетолог сообща вели пациента с целиакией. В течение первого года после установления диагноза необходимо проводить частое наблюдение, чтобы повысить приверженность соблюдения диеты, обеспечить психологическую поддержку и оптимально мотивировать пациента адаптироваться к новой ситуации (табл. 1). Как только болезнь стабилизируется, и пациенты адаптируются к своей диете, можно переходить к ежегодному наблюдению. Врач должен проверить наличие симптомов нарушения всасывания в тонком кишечнике, ассоциированных аутоиммунных состояний (в частности, заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета 1 типа), заболевания печени и соблюдение диеты с помощью серологического тестирования (анти-TG2 или ЕМА/ DGP). Целью терапии больных с целиакией являются отсутствие симптомов и достижение заживления слизистой оболочки.

Приверженность пациента строгой АГД крайне важна для успешного достижения ремиссии. Оценка соблюдения строгой АГД проводится комплексно с учетом данных физикального исследования, диеты, серологических маркеров, биопсии тонкой кишки. Диетолог – ключевая фигура в лечении пациентов с целиакией, а в особенности у пациентов с медленным ответом или при подозрении на контаминацию глютенем пищевых продуктов. Важную роль в контроле симптомов заболевания и соблюдения диеты играет анкетирование пациентов, благодаря данному инструменту можно оценить качество соблюдения АГД, частоту приема пищи, исключение непреднамеренного потребления глютена, а также сбалансированность питания. Исследователями предлагаются разные опросники, хорошо если анкета будет состоять из небольшого количества вопросов, ответы на которые займут не много времени, и которая может быть оценена в течение нескольких минут даже персоналом, не специализирующимся на целиакии [20, 21]. Все серологические маркеры являются глютензависимыми. При строгом соблюдении АГД в течение нескольких месяцев происходит постепенное снижение значений маркеров от исходного уровня. О контаминации глютенем пищевых продуктов или сознательном нарушении диеты свидетельствует отсутствие снижающихся значений и/или стойко положительная серология спустя год от начала АГД. В исследовании Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, et al стойко положительная серология наблюдалась только у 1% пациентов, которые проходили ежегодное наблюдение в течение

5-летнего периода [22]. Титры IgG-TG2 (у лиц с дефицитом IgA) также снижаются со временем, но могут не достигнуть нормальных показателей, несмотря на соблюдение строгой АГД. Клинические симптомы и данные серологического исследования не могут быть достоверными предикторами поражения тонкой кишки. [23, 24]. Сывороточные антитела обладают низкой чувствительностью к персистирующей А.В. Не рекомендуется проведение биопсии через 6 месяцев от начала АГД, поскольку в столь короткий период не происходит репарация слизистой оболочки тонкой кишки. При проведении повторной биопсии через 1 год АВ присутствует примерно у 40% пациентов, несмотря на строгое соблюдение диеты. В настоящее время нет доказательств, указывающих на абсолютную необходимость выполнения повторной биопсии абсолютно всем пациентам. Однако требуется дифференцированный подход к разным вариантам заболевания. Повторная биопсия необходима пациентам с СНЦ с целью исключения рефрактерной целиакии или злокачественных новообразований. Данные исследования, проведенного в Финляндии группой ученых Pekki H, Kurppa K, Mäki M, et al., предполагают проведение персонализированного наблюдения, при котором повторная биопсия проводится через несколько лет и только для конкретных пациентов в зависимости от возраста, исходной тяжести заболевания и реакции на АГД [25]. Эксперты предлагают проводить повторную биопсию через 1-2 года от старта АГД, особенно пациентам старше 40 лет или тем, у кого исходно было тяжелое состояние, а также пациентам с СН.Ц. До сих пор дискутируется вопрос о том, кто и с какой частотой должен проводить наблюдение за данными пациентами. В Великобритании в 56% случаев пациенты наблюдаются у врачей общей практики и в 39% – у гастроэнтерологов. В Финляндии – стране, где распространенность целиакии самая высокая в мире, было доказано, что медицинское наблюдение у врачей первичного звена было более эффективным. Врачи первичного звена могут брать на себя ответственность за последующее наблюдение больных с целиакией, если у них есть знания и достаточный опыт работы с такими пациентами.

Литература

1. Abdulbaqi Al-Toma, Umberto Volta, Renata Auricchio, Gemma Castillejo, David S Sanders, Christophe Cellier, Chris J Mulder and Knut E A Lundin. European Society for the Study of Coeliac Disease (EES-CD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal* 2019, Vol. 7(5) 583-613. DOI: 10.1177/2050640619844125 journals.sagepub.com/home/ueg
2. Kelly CP, Bai JC, Liu E, D.A. Leffler *Advances in diagnosis and management of coeliac disease. Gastroenterology.* 2015;148(6):1175-1186. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.044.
3. Volta U, Caio G, Boschetti E, et al. *Seronegative coeliac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. Dig Liver Dis.* 2016;48(9):1018-1022. doi:10.1016/j.dld.2016.05.024.
4. Di Sabatino A, Lenti MV, Guffrida P, et al. *New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. Autoimmun Rev.* 2015;14(12):1161-1169. doi:10.1016/j.autrev.2015.08.004.
5. Jensen ET, Eluri S, Lebwohl B, et al. *Increased Risk of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis in Patients With Active Coeliac Disease on Biopsy. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(8):1426-1431.

doi:10.1016/j.cgh.2015.02.018.

6. Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulder CJJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(4):204-213. doi:10.1038/nrgastro.2010.23.
7. Al-Toma A, Verbeek WHM, Mulder CJJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis.* 2007;25(3):230-236. doi:10.1159/000103891.
8. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, J.A. Murray Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):805-813.
9. Aziz I, Peerally MF, Barnes J-H, et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). *Gut.* 2017;66(9):1563-1572. doi:10.1136/gutjnl-2016-312271.
10. Schieppati A, Sanders DS, Biagi F. Seronegative coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):154-158. doi:10.1097/MOG.0000000000000436
11. DeGaetani M, Tenyson CA, Lebnobl B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):647-653. doi:10.1038/ajg.2013.45.
12. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, et al. Endomysial antibody-negative celiac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut.* 2006;55(12):1746-1753. doi:10.1136/gut.2005.071514.
13. Wabab PJ, Crusius JB, Meijer JW, C.J. Mulder Gluten challenge in borderline gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1464-1469. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03812.x.
14. Lähdeaho M-L, Mäki M, Laurila K, et al. Small-bowel mucosal changes and antibody responses after low- and moderate-dose gluten challenge in celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2011;11(1):129. doi:10.1186/1471-230X-11-129.
15. Sarna VK, Skodje GI, Reims HM, et al. HLA-DQ:gluten tetramer test in blood gives better detection of coeliac patients than biopsy after 14-day gluten challenge. *Gut.* 2018;67(9):1606-1613. doi:10.1136/gutjnl-2017-314461.
16. Sarna VK, Lundin KEA, Mørkrid L, et al. HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test Accurately Identifies Patients With and Without Celiac Disease in Absence of Gluten Consumption. *Gastroenterology.* 2018;154(4):886-896.e6. doi:10.1053/j.gastro.2017.11.006.
17. Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):842-50. doi: 10.1038/ajg.2013.91.
18. Hisehnbuber C, Crevel R, Jarry B, et al. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(5):559-575. doi:10.1111/j
19. Akobeng AK, A.G. Thomas Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1044-1052. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03669.x.
20. Hughey JJ, Ray BK, Lee AR, et al. Self-reported dietary adherence, disease-specific symptoms, and quality of life are associated with healthcare provider follow-up in celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):156. doi:10.1186/s12876-017-0713-7.
21. Biagi F, Bianchi PI, Marchese A, et al. A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life. *Br J Nutr.* 2012;108(10):1884-1888. doi:10.1017/S0007114511007367
22. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(12):1299-1308. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x.
23. Dickey W, Hughes DF, McMillan S.A. Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(3):712-714. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01838.x.
24. Sharkey LM, Corbett G, Currie E, et al. Optimising delivery of care in coeliac disease – comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1278-1291. doi:10.1111/apt.12510.
25. Pekki H, Kurppa K, Mäki M, et al. Performing routine follow-up biopsy 1 year after diagnosis does not affect long-term outcomes in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(11):1459-1468. doi:10.1111/apt.14048

Сочетание функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: спорные и нерешенные вопросы

А.А. Шептулин, Ю.С. Работягова

The overlap of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: controversial and unresolved issue

A.A. Sheptulin, Yu.S.Rabotyagova

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

Ключевые слова: функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сочетание

Резюме

Сочетание функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: спорные и нерешенные вопросы

А.А. Шептулин, Ю.С. Работягова

Сочетание функциональной диспепсии (ФД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) встречается в клинической практике очень часто. Симптомы ГЭРБ выявляются у 33-70,2% больных ФД, а симптомы ФД – у 17-63% пациентов с ГЭРБ. Значительный разброс показателей частоты указанного сочетания обусловлен различными подходами к постановке диагноза ФД и ГЭРБ в разных исследованиях (анкетирование, эндоскопическое исследование, рН-импедансометрия пищевода). Высокой частоте сочетания ФД и ГЭРБ способствует общность патогенетических звеньев обоих заболеваний (гиперсекреция соляной кислоты, нарушения аккомодации желудка, замедление опорожнения желудка, висцеральная гиперчувствительность). Особенности клинической картины и лечения в случаях сочетания ФД и ГЭРБ изучены недостаточно и требуют проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сочетание

Abstract

The overlap of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease, controversial and unresolved issues

A.A. Sheptulin, Yu.S. Rabotyagova

The overlap of functional dyspepsia (FD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) is very common in clinical practice. GERD symptoms are revealed in 33-70.2% of patients with FD and FD symptoms – in 17-63% of patients with GERD. A significant variation in the rate of this overlap is caused by different approaches to the diagnosis of FD and GERD in various studies (questionnaires, endoscopic examination, and esophageal pH-impedancemetry). The high rate of the overlap of FD and GERD is related to the common pathogenetic mechanisms of both diseases (hypersecretion of hydrochloric acid, disorders of gastric accommodation, slowing of gastric emptying, visceral hypersensitivity). The features of the clinical picture and treatment in cases of the overlap of FD and GERD are insufficiently studied and require further research.

Key words: functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, overlap

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка [1]. Под функциональной диспепсией (ФД) понимается определенный симптомокомплекс (боли и чувство жжения в эпигастрии, ощущение тяжести и переполнения в подложечной области после еды, раннее насыщение), не связанный с органическими изменениями органов пищеварения, способными объяснить эти симптомы [2], относятся к наиболее распространенным гастроэнтерологическим заболеваниям. Последние «Римские критерии» функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта IV пересмотра предполагают возможность их сочетания друг с другом [3].

Частота сочетания. В таблице 1 приведена частота сочетания ФД и ГЭРБ, полученная в различных исследованиях.

Значительный размах в представленных цифрах требует подробных комментариев. Так, в ряде исследований [6, 7] оценивалась частота сочетания с ГЭРБ не ФД, а диспепсии вообще. Если функциональную диспепсию можно определить как самостоятельную нозологическую форму со свойственной ей этиологией и патогенезом, то синдром диспепсии вообще может включать в себя самые различные заболевания (например, язвенную болезнь, хронический панкреатит, заболевания желчевыводящих путей и др.). Понятно, что частота сочетания ГЭРБ и язвенной болезни будет отличаться от таковой в случаях сочетания ГЭРБ и ФД.

В некоторых популяционных исследованиях [7] диагноз ГЭРБ и ФД ставился лишь на основании заполнения больными соответствующих опросников. Между тем, на основании анализа жалоб больного можно лишь с большей или меньшей вероятностью заподозрить наличие у больного ФД или ГЭРБ. Последующим этапом диагностики должно служить проведение эзофагогастродуоденоскопии. При ФД оно позволяет исключить заболевания, входящие в

группу органической диспепсии, при ГЭРБ – определить форму заболевания (эрозивную, неэрозивную) и необходимость дальнейшего обследования. К сожалению, во многих рекомендациях, по-прежнему, предлагается ставить диагноз ФД, ориентируясь, главным образом, на характер жалоб и их соответствие «Римским критериям», а проводить эндоскопическое исследование лишь по определенным показаниям: возраст старше 45-55 лет, наличие «симптомов тревоги» (необъяснимая потеря массы тела, рецидивирующая рвота, желудочно-кишечные кровотечения и др.).

В контексте сочетания ГЭРБ и ФД принципиально важным является вопрос о том, могут ли диспепсические симптомы служить проявлением не ФД, а ГЭРБ. Во многих рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ основной упор делается на оценку таких жалоб, как изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия и одинофагия, некардиальные боли в грудной клетке и др., а диспепсические жалобы либо не упоминаются совсем, либо отодвигаются на задний план. Напротив, авторы, долгие годы занимающиеся проблемой ФД, включают ГЭРБ в круг дифференциально-диагностического поиска при наличии у больного синдрома «необследованной диспепсии» (uninvestigated dyspepsia), относя при этом ГЭРБ к категории «частые заболевания» [12]. В известнейшем американском руководстве по гастроэнтерологии («Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease») указывается, что в 20% случаев ГЭРБ протекает только с симптомами диспепсии [13].

A.Ford и соавт. [14] провели мета-анализ 9 исследований, посвященных оценке эндоскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с синдромом диспепсии, и установили, что в 13,4% случаев у таких пациентов был обнаружен эрозивный рефлюкс-эзофагит. Это дает основание предположить, что помимо классического клинического варианта ГЭРБ (с изжогой, отрыжкой, срыгиванием), может быть своеобразный «диспепсический вариант» за-

Частота сочетания ФД и ГЭРБ

| Авторы | Частота ГЭРБ у больных ФД | Авторы | Частота ФД у больных ГЭРБ |
|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Richter J.E., Rubinstein J.H. [4] | 33,0% | Guillemot F. et al. [8] | 17,0% |
| Kaji L. et al. [5] | 47,6% | De Vries D.R. et al. [9] | 25,0% |
| Hague M. et al. [6] | 56,0% | Lee S.W. et al. [10] | 28,0% |
| Choung R.S. [7] | 70,2% | Choung R.S.[7] | 50,5% |
| | | Mönnikes H. et al. [11] | 61,8% |
| | | Hague M. et al.[6] | 63,0% |

болевания, когда симптомы диспепсии выступают на передний план в клинической картине ГЭРБ.

Сказанное подтверждается и результатами исследования, которые представили J.Task и соавт. [15]. Авторы провели 24-часовую рН-метрию пищевода больным с симптомами ФД, у которых не было изжоги и отмечалась нормальная эндоскопическая картина слизистой оболочки пищевода. У 18,5% пациентов было выявлено увеличение продолжительности снижения рН в пищеводе < 4 более 5% от времени суток, т.е. обнаружена эндоскопически негативная форма ГЭРБ. При этом в 84% случаев у больных отмечался болевой вариант ФД (синдром эпигастральной боли).

Аналогичные результаты получили Y.-L.Xiao и соавт. [16]. При проведении 24-часовой рН-метрии пищевода они отметили увеличение продолжительности снижения рН < 4 более 4,2% от времени суток у 31,7% больных с ФД, причем наиболее часто (60,4%) эти изменения наблюдались у больных, предъявлявших жалобы на боли и чувство жжения в эпигастрии. Все это подтверждает мнение ряда авторов о том, что разграничить между собой ГЭРБ и ФД бывает на практике достаточно сложно [4].

Новые вопросы, требующие своего решения, были поставлены в работе T.Savarino и соавт. [17]. Авторы провели 24-часовую рН-импедансометрию 200 больным с типичными клиническими симптомами ГЭРБ и нормальной эндоскопической картиной слизистой оболочки пищевода, сопоставив затем полученные данные с имевшимися у них симптомами ФД. После обработки результатов в указанной группе оказался 41% больных с патологическими эпизодами желудочно-пищеводного рефлюкса (т.е. эндоскопически негативной формой ГЭРБ), 32% пациентов с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (гиперсенситивный пищевод) и 27% больных с функциональной изжогой. При этом, у больных с эндоскопически негативной формой ГЭРБ чаще выявлялись боли и чувство жжения в эпигастрии (синдром эпигастральной боли), а у пациентов с функциональной изжогой чаще наблюдались чувство тяжести в подложечной области и раннее насыщение (постпрандиальный дистресс-синдром).

Таким образом, вполне возможно, что у части

больных ФД имеется сочетание не с ГЭРБ, а с функциональными расстройствами пищевода, протекающими с симптомами, сходными с таковыми при ГЭРБ. Было предложено даже выделять сочетание ФД и функциональной изжоги в отдельную форму и именовать ее как «функциональное желудочно-пищеводное заболевание» [18].

Данные, касающиеся частоты сочетания между собой различных форм ГЭРБ и клинических вариантов ФД, противоречивы. Так, в одной из работ было обнаружено, что ФД встречается одинаково часто как при эрозивной, так и при неэрозивной форме ГЭРБ, причем постпрандиальный дистресс-синдром выявляется у таких больных чаще (в 47,9% случаев), чем синдром боли в эпигастрии (25,0%) и смешанный вариант ФД (27,1%) [10]. По другим данным, симптомы ФД более свойственны неэрозивной форме ГЭРБ; при этом, синдром боли, напротив, обнаруживается у таких пациентов в большем проценте случаев, чем постпрандиальный дистресс-синдром (соответственно, 68,9% и 48,6%) [19]. В группе больных с сочетанием ГЭРБ и ФД – по сравнению с изолированно протекающими формами этих заболеваний – было отмечено преобладание женщин, а также пациентов более молодого возраста [10].

Факторы риска, предрасполагающие к сочетанному течению ФД и ГЭРБ, изучены недостаточно. Имеются лишь отдельные работы, в которых показано, что формированию такого сочетания способствуют употребление консервированной пищи, фастфуда и алкогольных напитков [20], а также курение (особенно у женщин, а также в тех случаях, когда количество выкуриваемых в течение дня сигарет превышает одну пачку) [21].

Для возникновения сочетания ФД и ГЭРБ может иметь значение общность некоторых патогенетических механизмов. Прежде всего, ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, при котором в результате первичного нарушения моторной функции гастроэзофагеальной зоны решающее значение в большинстве случаев приобретает повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода [1]. В свою очередь, высокая секреция соляной кислоты и повышенная чувствительность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к ее воздействию служат важными фак-

торами, приводящими к возникновению болей и чувства жжения в подложечной области у пациентов с болевым вариантом ФД [22].

Хорошо известна роль нарушений аккомодации желудка (способности фундального отдела желудка расслабляться после приема пищи под влиянием постоянно нарастающего давления на его стенки), которые выявляются у 40-60% больных ФД, приводят к быстрому попаданию пищи в антральный отдел и возникновению чувства раннего насыщения. Показано, что нарушения аккомодации желудка у больных ФД могут вызвать увеличению частоты эпизодов спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера и способствовать, таким образом, последующему присоединению ГЭРБ [23, 24]. Повышение частоты некислотных желудочно-пищеводных рефлюксов у больных ФД может быть также обусловлено выявленным у таких пациентов повышенным заглатыванием воздуха [25].

Важное место в развитии ФД (в первую очередь, постпрандиального дистресс-синдрома) занимает ослабление моторики антрального отдела желудка, приводящее к замедлению его опорожнения. В свою очередь, последующее повышение внутрижелудочного давления служит значимым фактором возрастания градиента давления между желудком и пищеводом и возникновения эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса [1].

Наконец, существенную роль в патогенезе ФД играет висцеральная гиперчувствительность, в результате чего боли у таких пациентов возникают при меньшем пороге растяжения стенки желудка по сравнению со здоровыми. Повышенная чувствительность к растяжению желудка выявлена и у больных с неэрозивной формой ГЭРБ [26].

В некоторых работах изучались особенности клинических проявлений в случаях сочетания ГЭРБ и ФД. Было показано, что у таких пациентов, по сравнению с больными с изолированно протекающими формами этих заболеваний, наблюдается большая выраженность клинических симптомов, чаще выявляются нарушения сна, обнаруживается более высокий уровень депрессии, отмечается более низкое качество жизни по шкалам физического и психического здоровья [7, 10, 27, 28, 29]. На этом основании R.S.Choung и соавт. [7] предлагают даже выделять сочетание ФД и ГЭРБ в самостоятельный синдром, требующий разработки специальной тактики обследования и лечения.

Вопросам лечения больных с сочетанием ФД и ГЭРБ посвящены лишь единичные работы. Как известно, препаратами первой линии в терапии как ГЭРБ, так и ФД (ее варианта – синдрома боли в эпигастрии), служат ингибиторы протонной помпы (ИПП), препаратами второй очереди в лечении ГЭРБ и первой очереди в терапии постпрандиального дистресс-синдрома – прокинетиков. Было показано, что больные с сочетанием ФД и ГЭРБ вынуждены чаще принимать ИПП по сравнению с пациентами, страдающими изолированными формами данных

заболеваний [10]. Кроме того, было отмечено, что наличие сопутствующей ГЭРБ служит фактором, способствующим развитию резистентности больных ГЭРБ к терапии ИПП [30].

Представляет интерес недавно опубликованная работа японских авторов, включавшая больных с сочетанием ГЭРБ и ФД, у которых после применения рабепразола (в дозе 10 мг в сутки) в течение 8 недель сохранялись изжога, боли в эпигастрии и чувство переполнения в подложечной области. Далее больные получали в течение 4 недель либо рабепразол в дозе 20 мг в сутки, либо комбинацию рабепразола (в дозе 10 мг в сутки) с прокинетиком акотиамидом (в дозе 300 мг в сутки). Схемы оказались одинаково эффективными и способствовали купированию изжоги у 50% больных, болей в эпигастрии – у 40,8%, чувства переполнения в подложечной области – у 46,9% пациентов [31].

Таким образом, анализ работ, посвященных сочетанию ФД и ГЭРБ показывает, что эта проблема требует более глубокого и всестороннего изучения. Можно согласиться с известными гастроэнтерологами Е.М.М. Quigley и В.Е.Ласу, отметивших, что «несмотря на высокую частоту совместного течения функциональной диспепсии и ГЭРБ, данному сочетанию посвящено сравнительно мало исследований, и большинство рекомендаций основываются на публикациях, касающихся исследования больных с изолированным течением функциональной диспепсии и ГЭРБ» [32]. Эти авторы также абсолютно правы, когда пишут о том, что теоретически разграничить между собой эти два заболевания очень легко, но в реальной практике это разграничение может оказаться достаточно трудным.

Безусловно, изучение проблемы сочетания ФД и ГЭРБ должно предполагать, в первую очередь, четкое подтверждение диагноза обоих заболеваний с обязательным выполнением эндоскопического исследования, а в необходимых случаях – и рН-импедансометрии пищевода, проведение более детального анализа особенностей клинической картины и течения такого сочетания в сравнении с изолированными формами этих заболеваний, разработку схем дифференцированного лечения с применением ИПП и прокинетиков.

Литература

1. В.Т. Пвашкин, П.В. Маев, А.С. Трухманов, Е.К. Баранская, О.Б. Дронова, О.В. Зайратьяни, Р.Г. Сайфутдинов, А.А. Шентулин, Т.А. Лапина, С.С. Пирогов, Ю.А. Кучерявый, О.А. Сторонова, Д.Н. Андреев Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27 (4): 75-95. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
2. В.Т. Пвашкин, П.В. Маев, А.А. Шентулин, Т.А. Лапина, А.С. Трухманов, Картавенко П.М., В.А. Кирпичник, О.З. Охлбыстина Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27 (1): 50-61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.
3. Stanghellini V., Chan F.K.L., W.L. Hasler, J.R. Malagelada, Suzuki H., Tack J., N.J. Talley *Gastrointestinal disorders. Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1380-1392. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
4. J.E. Richter, J.H. Rubinstein *Presentation and epidemiology of gastro-*

- esophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154 (2): 267-276. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.
5. Kaji M., Fujimura Y., Shiba M., Kobata Y., Yamagami H., Tanigawa T. et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 (6): 1151-1156. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x.
 6. Haque M., J.W. Wjeth, N.H. Stace, N.J. Talley, Green R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study. *N Z Med J*. 2000; 113: 178-181.
 7. R.S. Choung, Richard Locke G. III, C.D. Schleck, Zinsmeister A.D, N.J. Talley Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24 (3): 229-106. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01845.x.
 8. Guillemot F., Ducrotté P., Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005; 29 (3): 243-246. DOI: 10.1016/s0399-8320(05)80756-0.
 9. De D.R. Vries, Van M.A. Herwaarden, Baron A., A.J. Smout, Samson M. Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42 (8): 951-956. DOI: 10.1080/00365520701204204.
 10. S.W. Lee, T.Y. Lee, H.C. Lien, H.Z. Yeh, C.S. Chang, Ko C.W. The risk factors and quality of life in patients with overlapping functional dyspepsia or peptic ulcer disease with gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2014; 8 (2): 160-164. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.2.160.
 11. Monnikes H., Schwab T., van Rensburg C., Straszak A., Theek C., Sander P., Lübbmann R. Randomized clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and IBS in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35 (11): 1279-1289. DOI:10.1111/j.1365-2036.2012.05085.x.
 12. Holtmann G., N.J. Talley *Clinician's manual on managing dyspepsia*. – London: Life Science Communications, 2000. – 88 p.
 13. McQuaid K.R. Dyspepsia // In: "Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease", M.Feldman et al. (Eds), 7th ed. – Philadelphia – London – Montreal – Sydney – Tokyo, 2002 – P.102-118.
 14. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterol and Hepatology*. 2010; 8 (10): 830-837. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.031.
 15. Tack J., Caenepeel P., Arts J., Lee K.-J., Sifrim D., Janssens J. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its associated symptom profile. *Gut*. 2005; 54 (10): 1370-1376. DOI: 10.1136/gut.2004.053355.
 16. Xiao Y.-L., Peng S., Tao J., Wang A.-J., Lin J.-K., Hu P.J., M.H. Chen Prevalence and symptom patterns of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on Rome III criteria. *Am J Gastroenterol*; 105 (12): 2626-2631. DOI: 10.1038/ajg.2010.351.
 17. Savarino E., Pohl D., Zentilin P., Dulbecco P., Sammito G., Scorfienza L. et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut*. 2009; 58: 1185-1191. DOI: 10.1136/gut.2008.175810.
 18. Hershovici T., Fass R. Are functional heartburn and functional dyspepsia one disorder? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7 (2): 71-72. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.233.
 19. Y.W. Nob, H.K. Jung, S.E. Kim, S.A. Jung Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16 (2): 148-156. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148.
 20. Chirilia I., I.D. Morariu, O.B. Barboi, V.L. Dru The role of diet in the overlap between gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia. *Turk. J.Gastroenterol*. 2016; 27 (1): 73-80. DOI: 10.5152/tjg.2015.150238.
 21. Fujimura Y., Kubo M., Kobata Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H. et al. Cigarette smoking and its association with overlapping gastro-oesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern Med*. 2011; 50 (21): 2443-2447. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.6012.
 22. В.Т. Пивакин, А.А. Шентулин, В.А. Кирьяков *Функциональная диспепсия*, 2-е изд., М., «МЕДпресс-информ», 2017. – 144 с.
 23. Pauwels A., Altan E., Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26: 581-588. DOI: 10.1111/nmo.12305.
 24. Talley N. Functional dyspepsia: Advances in diagnosis and therapy. *Gut Liver*. 2017; 11 (3): 349-357. DOI: 10.5009/gnl16055.
 25. J.M. Conchillo, Selimab M., A.J. Bredenoord, Samson M., Smout A.J.P.M. Air swallowing, belching, acid and non-acid reflux in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (8): 965-971. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03279.x.
 26. Kira F., Suzuki T., Suyama T., Nishimura S., Ogura R. Response to air insufflation in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease (NERD). *J Int Med Res* 2011; 39 (1): 215-221. DOI:10.1177/147323001103900123.
 27. Aro P., N.J. Talley, Agréus L., S.E. Johansson, Bolling-Sternevald E., Storskerubb T. et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33 (11): 1215-1224. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x.
 28. C.S. Hsu, S.H. Wen, J.S. Hung, T.T. Liu, Yi C.H., W.Y. Lei et al. Overlap of dyspepsia with gastroesophageal reflux disease: impact of clinical, metabolic and psychosocial characteristics. *Dig Dis Sci*. 2017; 62 (4): 994-1001. DOI: 10.1007/s10620-017-4455-8.
 29. D.E. Jarbol, Rasmussen S., Balasubramaniam K., Elnegaard S., P.F. Haastrup Self-rated health and functional capacity in individuals reporting overlapping symptoms of gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – a population based study *BMC Gastroenterol*. 2017; 17: 65. DOI: 10.1186/s12876-017-0622-9.
 30. A.J. Wang, Wang H., Hu L., Lv M.H., He X.X., J.B. Hong et al. Predictors of clinical response of acid suppression in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2013; 45 (4): 296-300. DOI: 10.1016/j.dld.2012.11.017.
 31. Takenchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S., Ota K., Harada S., Kojima Y. et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33 (3): 623-630. DOI: 10.1111/jgh.13970.
 32. Quigley E.M.M., B.E. Lacy, Overlap of functional dyspepsia and GERD – diagnostic and treatment implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10 (3): 175-186. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.253.

Гипертрофическая кардиомиопатия, современное состояние проблемы. Особенности ведения беременности и родов

О.Н. Крючкова, Ю.А. Кучеренко, Т.В. Кучеренко, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна

Hypertrophic cardiomyopathy. The current state of the problem. Features of pregnancy and childbirth

O.N. Kryuchkova, Yu. A. Kucherenko, T.V. Kucherenko, E.A. Itskova, E.U. Turna

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница № 7», г. Симферополь

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, диагностика, лечение, тактика ведения беременности и родов

Резюме

Гипертрофическая кардиомиопатия, современное состояние проблемы. Особенности ведения беременности и родов

О.Н. Крючкова, Ю.А. Кучеренко, Т.В. Кучеренко, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна

Гипертрофическая кардиомиопатия, являясь генетически обусловленным заболеванием, представляет собой практически единственное заболевание сердца, которое может манифестировать в любом возрасте. Выявление этой экстрагенитальной патологии у беременных требует принятия решения о тактике ведения беременности и родов, а в ряде случаев и решения вопроса возможности пролонгирования беременности. Вследствие мутаций в генах, кодирующих сократительные белки саркомера, формируется гипертрофия миокарда различной степени выраженности. Наиболее часто наблюдается гипертрофия межжелудочковой перегородки. Гипертрофическая кардиомиопатия может протекать бессимптомно или формировать такие ведущие синдромы, как обструкция выходного тракта левого желудочка, нарушения ритма сердца, ишемия миокарда, диастолическая дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность. Стратификация риска развития внезапной сердечной смерти необходима для определения тактики лечения у беремен-

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

Кучеренко Юрий Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: DmfKucherenko@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кучеренко Татьяна Владимировна, врач – кардиолог высшей квалификации, заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7». Контактная информация: kutapb1@mail.ru, 295000, Республика Крым, г. Симферополь, ул. 60 лет Октября 30, ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7».

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

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

ных с целью решения вопроса возможности пролонгирования беременности. В лечении гипертрофической кардиомиопатии используются фармакологические, эндоваскулярные и хирургические методы. Показаниями для назначения бета-адреноблокаторов беременным с гипертрофической кардиомиопатией являются нарушения ритма сердца или симптомы обструкции выходного тракта левого желудочка. При развитии фибрилляции предсердий рекомендована антикоагулянтная терапия. В зависимости от срока беременности могут быть использованы нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин и антагонист витамина К- варфарин. Врачебная тактика ведения беременности и родов во многом определяется степенью обструкции выходного тракта левого желудочка. У большинства пациенток вынашивание беременности не противопоказано, и роды могут вестись через естественные родовые пути. При средней степени обструкции вопрос вынашивания беременности решается индивидуально, при высокой степени обструкции пролонгирование беременности противопоказано.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, диагностика, лечение, тактика ведения беременности и родов.

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy. The current state of the problem. Features of pregnancy and childbirth

O.N. Kryuchkova, Yu. A. Kucherenko, T.V. Kucherenko, E.A. Itskova, E.U. Turna

Hypertrophic cardiomyopathy, being a genetically determined disease, is practically the only heart disease that can manifest at any age. The identification of this extragenital pathology in pregnant women requires a decision on the management of pregnancy and childbirth, and in some cases a solution to the issue of the possibility of prolonging pregnancy. Due to mutations in the genes encoding the contractile proteins of the sarcomere, myocardial hypertrophy of various degrees of severity is formed. The most common is hypertrophy of the interventricular septum. Hypertrophic cardiomyopathy can be asymptomatic or form leading syndromes such as left ventricular outflow tract obstruction, cardiac arrhythmias, myocardial ischemia, left ventricular diastolic dysfunction, heart failure. Stratification of the risk of sudden cardiac death is necessary to determine treatment tactics in pregnant women in order to address the issue of the possibility of prolonging pregnancy. In the treatment of hypertrophic cardiomyopathy, pharmacological, endovascular and surgical methods are used. Indications for the appointment of beta-blockers for pregnant women with hypertrophic cardiomyopathy are cardiac arrhythmias or symptoms of left ventricular outflow tract obstruction. With the development of atrial fibrillation, anticoagulant therapy is recommended. Depending on the pregnancy term, unfractionated heparin, low molecular weight heparin and a vitamin K antagonist, warfarin, can be used. The medical tactics of conducting pregnancy and childbirth is largely determined by the degree of obstruction of the outflow tract of the left ventricle. In most patients, gestation is not contraindicated and childbirth can be conducted through the natural birth canal. With an average degree of obstruction, the issue of gestation is decided individually; with a high degree of obstruction, prolongation of pregnancy is contraindicated.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, diagnosis, treatment, tactics of pregnancy and childbirth.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), являясь генетически обусловленным заболеванием, представляет собой практически единственное заболевание сердца, которое может манифестировать в любом возрасте – начиная с раннего детства и до старческого возраста [1]. Средний возраст пациентов при постановке диагноза составляет 30-40 лет, в связи с чем существует вероятность выявления этой экстрагенитальной патологии у беременных, что требует принятия решения о тактике ведения беременности и родов, а в ряде случаев и решения вопроса о возможности пролонгирования беременности. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии сформулированы Европейской Ассоциацией кардиологов в 2014 г. Некоторые аспекты данной патологии обсуждаются в Европейских рекомендациях по профилактике внезапной сердечной смерти 2015 г. и рекомендациях по

диагностике и лечению клапанной болезни сердца 2017 г [1, 2, 3]. Особенности ведения беременности и родов у пациенток с ГКМП обсуждаются в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных и в Национальных клинических рекомендациях по данной проблеме 2018 г. [4, 5]. В настоящее время Российское кардиологическое общество (РКО) опубликовало для обсуждения проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии, который суммирует все современные данные по проблеме [6].

У пациентов с ГКМП вследствие мутаций в генах, кодирующих сократительные белки саркомера, формируется гипертрофия миокарда различной степени выраженности [7]. Наиболее часто наблюдается гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП), могут вовлекаться стенки левого желудочка, с формированием концентрической ги-

пертрофии, верхушка сердца, и реже – правый желудочек. Нередко ГКМП протекает бессимптомно и может быть случайной диагностической находкой у беременной женщины, в ряде случаев заболевание имеет клинические проявления. Патогенез ГКМП характеризуется формированием нескольких ведущих синдромов: обструкции выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ), нарушений ритма сердца, ишемии миокарда, диастолической дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности [8].

Обструктивный вариант ГКМП формируется вследствие нескольких причин – сужения ВТЛЖ гипертрофированной МЖП, патологического передне-систолического движения створок митрального клапана, уменьшения полости левого желудочка, аномалий папиллярных мышц и других малых структурных аномалий [9].

Обструкция путей оттока из левого желудочка способствует развитию ишемии миокарда. Уменьшение резерва коронарного кровотока вследствие гипертрофии миокарда, периваскулярный фиброз и компрессия интрамуральных коронарных артерий, нередко аномалии развития коронарного русла также являются факторами, способствующими развитию ишемии миокарда у пациентов с ГКМП [10].

Повышение жесткости и снижение податливости гипертрофированного миокарда, уменьшение полости левого желудочка, ишемия миокарда способствуют появлению и прогрессированию диастолической дисфункции левого желудочка, приводящей к развитию клинических признаков сердечной недостаточности. При прогрессировании заболевания может наблюдаться дилатация левого желудочка, сопровождающаяся снижением его общей сократимости [1, 6].

Ишемия и электрическая нестабильность миокарда у пациентов с ГКМП способствует формированию нарушений ритма сердца, в том числе злокачественных желудочковых аритмий, которые могут привести к развитию внезапной сердечной смерти (ВСС). Структурное и функциональное ремоделирование левого предсердия может проявиться суправентрикулярными нарушениями ритма сердца, в том числе фибрилляцией предсердий, сопровождающейся высоким риском тромбоэмболических осложнений. Кроме того, нарушения ритма сердца в сочетании с обструкцией ВТЛЖ могут приводить к развитию синкопальных состояний [1, 2, 6].

Стратификация риска развития ВСС в целом в популяции пациентов с ГКМП необходима для определения тактики лечения, в том числе имплантации кардиовертера-дефибрилятора. У беременных оценка риска развития ВСС необходима при решении вопроса о возможности пролонгирования беременности. Доказанными факторами риска ВСС являются наличие в анамнезе эпизода остановки сердца, устойчивой желудочковой тахикардии, неустойчивой желудочковой тахикардии ≥ 3 комплексов, синкопальных состояний, семейного анамнеза

внезапной сердечной смерти, гипертрофии ≥ 30 мм, неадекватной реакции артериального давления на физическую нагрузку [1, 11].

Критерием диагноза ГКМП является выявление гипертрофии миокарда левого желудочка ≥ 15 мм, а у кровных родственников пациента с установленным диагнозом ГКМП = 13-14 мм, что подтверждается любым визуализирующим методом исследования. Обструктивный вариант ГКМП подтверждает градиент давления в ВТЛЖ ≥ 30 мм.рт.ст. [1]. Сложным вопросом является подтверждение диагноза ГКМП у пациентов с артериальной гипертензией. В проекте клинических рекомендаций РКО в качестве возможного диагностического критерия ГКМП у пациентов с артериальной гипертензией предлагается наличие толщины ЛЖ ≥ 20 мм [7].

В лечении ГКМП используются фармакологические, эндоваскулярные и хирургические методы. Пациентам с ГКМП рекомендуется исключение интенсивных физических нагрузок. Бессимптомным пациентам лекарственные препараты в большинстве случаев не используются, могут быть рассмотрены только при обструктивном варианте. У пациентов, имеющих симптомы ГКМП, основным классом лекарственных препаратов являются не вазодилатирующие бета-адреноблокаторы, терапия которыми позволяет уменьшить выраженность проявлений обструкции ВТЛЖ и сердечной недостаточности, улучшить диастолическое наполнение левого желудочка, оказывает антиишемическое и антиаритмическое действие. При непереносимости бета-адреноблокаторов может быть использован верапамил, а при невозможности применения и этого препарата – дилтиазем. Лечение любым из этих препаратов рекомендуется начинать с минимальной и титровать до максимально переносимой дозы [1, 7].

В лечении нарушений ритма сердца, кроме бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов, у пациентов с ГКМП может быть использован амиодарон, соталол и у некоторых пациентов с фибрилляцией предсердий – дигоксин. При появлении симптомов сердечной недостаточности дополнительно рекомендуются малые дозы диуретиков. Терапия ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами минералокортикоидных рецепторов может быть использована при снижении фракции выброса левого желудочка $\leq 50\%$ при условии отсутствия обструкции ВТЛЖ [1, 7, 12].

Всем пациентам с ГКМП, имеющим любые формы фибрилляции предсердий, необходима антикоагулянтная профилактика тромбоэмболических осложнений. Для этой цели рекомендуется постоянный прием антагониста витамина К – варфарина – с подбором дозы до достижения МНО 2-3. При непереносимости варфарина или отсутствии возможности регулярного лабораторного контроля МНО могут быть использованы прямые оральные антикоагулянты – ривароксабан, апиксабан, даби-

гитран [1, 13].

К нефармакологическим методам лечения ГКМП относятся методы редукции гипертрофированной МЖП – септальная миоэктомия и септальная спиртовая абляция. Для снижения градиента давления в ВТЛЖ может быть использована двухкамерная электрокардиостимуляция. У пациентов высокого риска ВСС используется имплантация кардиовертера-дефибриллятора [1,7].

Пациенткам с ГКМП фертильного возраста, у которых наблюдаются жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, синкопальные состояния или обструкция ВТЛЖ планирование беременности рекомендуется только после хирургической коррекции ГКМП. Если ГКМП диагностирована до беременности или в сроке менее 12 недель, необходима госпитализация с целью обследования и решения вопроса пролонгирования беременности и в ряде случаев для назначения лечения. Если у пациентки с ГКМП до наступления беременности проводилась терапия бета-адреноблокаторами, ее рекомендуется не прерывать, продлить далее. Показаниями для назначения бета-адреноблокаторов при беременности у пациенток с выявленной ГКМП являются наличие нарушений ритма сердца или симптомов обструкции ВТЛЖ. Наиболее изученными препаратами является бисопролол в начальной дозе 1,25-2,5 мг и увеличением до целевой дозы 10 мг в сутки и метопролол в начальной дозе 12.5-25 мг с увеличением дозы до 50-100 мг в сутки [1, 4, 14].

При возникновении фибрилляции предсердий у пациентки с ГКМП рекомендуется кардиоверсия. Всем беременным с ГКМП и фибрилляцией предсердий рекомендована антикоагулянтная терапия. В зависимости от срока беременности могут быть использованы нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин и антагонист витамина К. Новые прямые оральные антикоагулянты во время беременности противопоказаны. Антагонист витамина К варфарин может быть использован со второго триместра беременности и должен быть отменен за 4 недели до родов [1, 4, 5].

Врачебная тактика ведения беременности и родов во многом определяется степенью обструкции ВТЛЖ. Так беременным с ГКМП, у которых установлен диагноз необструктивного варианта заболевания или степень обструкции минимальна (градиент давления менее 30 м.рт.ст.), пролонгирование беременности не противопоказано. Рекомендуется регулярное, не реже 1 раза в месяц наблюдение кардиолога. Госпитализация рекомендуется в сроки, установленные для всех беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при необходимости чаще. Роды через естественные родовые пути.

У беременных, имеющих среднюю степень обструкции с градиентом давления 30-50 мм.рт.ст. вопрос о вынашивании решается индивидуально, в зависимости от выраженности симптомов и наличия факторов риска ВСС. Необходимо постоянное наблюдение кардиолога. Сроки госпитализации те

же. Роды рекомендуется вести через естественные родовые пути с исключением потуг. У пациенток с градиентом давления более 50 мм.рт.ст. вынашивание беременности категорически противопоказано. При отказе женщины от прерывания беременности необходима госпитализация практически на весь период беременности, родоразрешение проводится путем операции кесарево сечение [1,4,5,7].

Литература

1. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*.2014;35(39):2733-2779.
2. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*.2015;36:2793-2867.
3. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2017;38:2739-2791.
4. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy, *European Heart Journal*.2018; 39: 3165-3241.
5. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 3 (155): 91-134.
6. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации (проект). Российское кардиологическое общество. Доступно по: https://scardio.ru/content/activities/2019/guide/KP_GKMP_2019.pdf
7. Marian AJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;12 1(7):749-770.
8. Дземешкевич, С. А. Анатомические и морфологические признаки диффузно генерализованной формы гипертрофической кардиомиопатии // *Российский кардиологический журнал*. 2015;5 (121): 58-63.
9. Shah J.S. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008; 94: 1288-1294.
10. Pacheco C. C. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ ischemia and no obstructive coronary artery disease). *Clin Cardiol*. 2018;41(2):185-193.
11. Marrakchi S. Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. / *Marrakchi S, Kammoun I, Bennour E et al.* // *Herz*. 2018;45(1):97.
12. Клинические рекомендации ОССН-РКО РНМОТ 2018. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика, лечение. *Кардиология*.2018;58(6):8-164.
13. Azgarbal F. Exercise capacity and paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*.2014;100(8):624-630.
14. Schaufelberger M. Cardiomyopathy and pregnancy. *Heart*. 2019;105(20):1543-1551.

Заболевания печени у беременных

Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская

Liver disease in pregnant women

E.I. Grigorenko, E.V. Maksimova, I.L. Kliaritskaia

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: беременность, заболевания печени, внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, способ родоразрешения

Резюме

Заболевания печени у беременных

Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская

Физиологическая беременность сопровождается рядом изменений, в первую очередь, лабораторных показателей, которые необходимо учитывать при развитии патологических состояний печени. Патология печени является одной из наиболее распространенных и прогностически значимых форм гестационной патологии и встречается у 3-5% беременных. Патологические состояния печени у беременных характеризуются многообразием этиологических форм, вариантов течения и прогноза. Они делятся на 2 основные группы: поражения печени, вызванных самой беременностью; заболевания печени, не обусловленных непосредственно беременностью: острые заболевания, развившиеся во время беременности; хронические заболевания, которые предшествовали беременности. Основными вопросами, на которые должен ответить врач-гепатолог при заболеваниях печени у беременных, являются следующие: если заболевание печени имелось до наступления беременности, то необходимо определить, как планировать беременность, есть ли прегравидарная подготовка и как вести беременность и роды; если заболевание печени вызвано самой беременностью, то необходимо оценить возможность пролонгирования беременности с оценкой рисков развития осложнений, выбрать способ родоразрешения и рассмотреть вопрос возможности повторной беременности. Своевременная диагностика поражений печени и тщательная оценка степени риска для матери и плода в каждом конкретном случае необходимы для выбора правильной тактики лечения, ведения беременности, выборе срока и способа родоразрешения.

Ключевые слова: беременность, заболевания печени, внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, способ родоразрешения

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

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

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

Abstract

Liver disease in pregnant women

E.I. Grigorenko, E.V. Maksimova, I.L. Kliaritskaia

Physiological pregnancy is accompanied by a number of changes, primarily laboratory indicators, which must be considered when developing pathological conditions of the liver. Liver pathology is one of the most common and prognostically significant forms of gestational pathology and occurs in 3-5% of pregnant women. Pathological conditions of the liver in pregnant women are characterized by a variety of etiological forms, variants of the course and prognosis. They are divided into two main groups: liver damage caused by the pregnancy itself; liver diseases not directly attributable to pregnancy: acute diseases that developed during pregnancy; chronic diseases that preceded pregnancy. The main questions that a hepatologist must answer for pregnant women with liver diseases are: if there was a liver disease before pregnancy, it is necessary to determine how to plan a pregnancy, whether there is pregravid preparation and how to manage pregnancy and childbirth; if the liver disease is caused by the pregnancy itself, it is necessary to assess the possibility of prolonging pregnancy with an assessment of the risks of complications, choose a method of delivery and consider the possibility of re-pregnancy. Timely diagnosis of liver lesions and a thorough assessment of the degree of risk for the mother and the fetus in each case are necessary to choose the right treatment tactics, pregnancy management, and the timing and method of delivery.

Keywords: pregnancy, liver disease, intrahepatic cholestasis of pregnant women, acute fatty degeneration of the liver of pregnant women, method of delivery

Изменения при физиологической беременности

Физиологическая беременность сопровождается рядом изменений, в первую очередь, лабораторных показателей (табл. 1), которые необходимо учитывать при развитии патологических состояний печени [1-3].

Появление пальмарной эритемы и «сосудистых звездочек» на коже во время беременности, повышение содержания желчных кислот, холестерина, триглицеридов в сыворотке крови, повышение концентрации факторов свертывания крови обусловлены влиянием повышенных уровней эстрогенов и прогестерона, некоторые изменения (2-4 кратное повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), церулоплазмينا) — связаны с их синтезом в плаценте. Снижение уровней общего белка и альбумина являются следствием увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК) и простого эффекта разведения. Все перечисленные отклонения имеют наибольшую выраженность в III триместре беременности. Нормализация измененных показателей происходит в первые 4-6 недель после родов [1-3]. Уровни билирубина, γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТ), сывороточных аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) и γ -глобулинов в норме у беременных не повышаются [4].

При физиологической беременности повышение ОЦК и повышение внутрибрюшного давления в связи с ростом беременной матки ведут к увеличению портального венозного давления. Максимальное увеличение портального венозного давления наблюдается в конце II — начале III триместра беременности, а также во втором периоде родов [1, 4].

При гистологическом исследовании печени у беременных каких-либо патологических изменений

не выявляется. Возможны неспецифические изменения, выражающиеся в небольшом повышении содержания гликогена, жировых вакуолей в гепатоцитах [1-3].

Заболевания печени у беременных

Патология печени является одной из наиболее распространенных и прогностически значимых форм гестационной патологии и встречается у 3-5% беременных. Патологические состояния печени у беременных характеризуются многообразием этиологических форм, вариантов течения и прогноза. Они делятся на 2 основные группы [4-6].

К поражениям печени, вызванным самой беременностью, относятся:

- Поражения печени при чрезмерной (неукротимой) рвоте беременных
- Внутрипеченочный холестаз беременных
- Острая жировая дистрофия печени беременных
- Поражения печени при преэклампсии, эклампсии
- HELLP-синдром

Кроме того, беременная женщина может страдать и рядом заболеваний, не обусловленных непосредственно беременностью. Сюда относят:

- Острые заболевания, развившиеся во время беременности –
 - ✓ острый гепатит вирусной, лекарственной, токсической этиологии
 - ✓ острый холестаз, вызванный билиарной обструкцией
 - ✓ синдром Бадда-Киари
- Хронические заболевания, которые предшествовали беременности –
 - ✓ хронические гепатиты и циррозы печени

Изменения лабораторных показателей во время физиологической беременности

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

различной этиологии

- ✓ опухоли печени
- ✓ болезнь Вильсона-Коновалова, наследственный гемохроматоз
- ✓ семейные негемолитические гипербилирубинемии
- ✓ внепеченочная портальная гипертензия (тромбоз воротной вены)
- ✓ состояние после трансплантации печени

Основными вопросами, на которые должен ответить врач-гепатолог при заболеваниях печени у беременных, являются следующие: если заболевание печени имелось до наступления беременности, то необходимо определить, как планировать беременность, есть ли прегравидарная подготовка и как вести беременность и роды; если заболевание печени вызвано самой беременностью, то необходимо оценить возможность пролонгирования беременности с оценкой рисков развития осложнений, выбрать способ родоразрешения и рассмотреть вопрос возможности повторной беременности.

На рисунке 1 приведен алгоритм первичной оценки изменений печеночных проб у беременных [7].

Знание особенностей течения патологии печени у беременных позволяет клиницисту выбрать правильную тактику ведения пациенток и снизить риск развития осложнений как для матери, так и для плода.

В табл. 2 приведена рубрикация болезней печени у беременных по МКБ-10. В настоящее время при постановке диагноза заболевания печени, связанного с беременностью, используется рубрикация в соответствии с МКБ-10 (табл.2).

Поражение печени при чрезмерной рвоте беременных (ЧРБ)

Во время беременности рвота считается чрезмерной в тех случаях, когда она сопровождается потерей более 5% массы тела, дегидратацией, гипокалиемией и метаболическим ацидозом или алкалозом [8-9]. ЧРБ наблюдается от 0,3% до 2% всех беременностей. Это состояние развивается, как правило, между 4-й и 10-й неделями и прекращается до 20-й недели беременности. Редко ЧРБ может сохраняться на протяжении всей беременности. В патогенезе данного состояния предполагается взаимодействие гормональных, иммунных и генетических факторов. Основным гормональным фактором является повышенная продукция хорионического гонадотропного гормона (ХГГ), пик которой отмечается между 12 и 14 неделями и, как правило, совпадает с наибольшей выраженностью симптомов ЧРБ. Обсуждаются также различия в биологической активности различных форм ХГГ, его способность влиять на секреторную активность желудочно-



Рис. 1 Алгоритм первичной оценки изменений печеночных проб у беременных

кишечного тракта и индуцировать транзиторный гипертиреоз. К другим факторам, имеющим значение в развитии ЧРБ, относят высокий уровень эстрогенов и/или прогестерона, предшествующие гипертиреоз, диабет, ожирение, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, характер питания, особенности психики и др. ЧРБ чаще развивается у молодых женщин, имеющих первую беременность, наличии плода женского пола, при многоплодной беременности, при трофобластической болезни [5-8].

В 50-60% случаев при ЧРБ наблюдается транзиторное повышение трансаминаз. Возможно также небольшое повышение уровня билирубина, снижение уровня альбумина в сыворотке крови с быстрой нормализацией всех показателей после прекращения рвоты и восстановления питания. Редко наблюдается значительное повышение активности АСТ и АЛТ, что требует исключения острого вирусного (ОВГ) или лекарственного гепатита, обострения предшествовавшего беременности латентно протекавшего хронического заболевания печени (ХЗП). При гистологическом исследовании могут выявляться некрозы и дистрофия гепатоцитов. Поражение печени для матери прогностически не значимо. Для плода прогноз также благоприятный. В ряде случаев наблюдается гипотрофия плода, имеются также данные о некотором повышении частоты врожденных аномалий развития. Лечение ЧРБ включает изменение диеты, гидратацию, коррекцию электролитных нарушений и нарушений кислотно-щелочного баланса, дефицита витаминов, а в тяжелых случаях — применение некоторых противорвотных средств [10-12].

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ)

Внутрипеченочный холестаз беременных – это обратимое, часто наследственное, холестатическое заболевание печени характерное только для беременности, проявляющееся появлением кожного зуда, повышением уровня общих желчных кислот в крови, манифестирующее в конце второго или в начале третьего триместра беременности и спонтанно прекращающееся через 2-3 недели после родоразрешения [13-15]. ВХБ относительно редкое (от 1/1000 до 1/10000 родов) состояние, которое, тем не менее, является второй по частоте (после ОВГ) причиной желтухи у беременных, обуславливая до 20-25% случаев ее возникновения [16-17].

В развитии ВХБ имеют значение генетические и гормональные факторы, а также факторы внешней среды. Нередко в анамнезе больных с ВХБ имеются указания на наличие кожного зуда во время беременностей у матери, бабушки, сестер. Кроме того, отмечается семейная предрасположенность к холестатическим заболеваниям печени, холелитиазу. В основе ВХБ лежит генетическая предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены и прогестерон [18, 19]. Получены доказательства роли полиморфизма ряда генов (ABCВ4, АТР8В1, ABC11 и некоторых других), кодирующих белки-транспортёры компонентов желчи, в том числе желчных кислот (ЖК) через каналикулярную мембрану гепатоцита [20-21].

Значение гормонального фактора подтверждается значительной частотой ВХБ при многоплодной

Рубрикация болезней печени у беременных по МКБ-10

| Код по МКБ-10 | Диагноз |
|---------------|---|
| Z32.1 | Беременность подтвержденная |
| O26.6 | Поражения печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде Холестаз (внутрипеченочный) при беременности Акушерский холестаз Исключен: печеночно-почечный синдром, вызванный родами (O90.4) |
| K72 | Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках |
| O14.2 | HELLP синдром Сочетание гемолиза, повышенных ферментов печени и низкого количества тромбоцитов |
| O21 | Чрезмерная рвота беременных |
| O26.9 | Состояние, связанное с беременностью, неуточненное |

Табл. 3

Классификация ВХБ по степени тяжести

| Биохимические показатели | 1 б. | 2 б. | 3 б. |
|---|------------------|----------------|-----------------|
| Желчные кислоты (2-8 ммоль/л) | 1,5-2 ВГН | ≥ 2 ВГН | ≥ 3 ВГН |
| АЛТ (5-30 ЕД/л), АСТ (5-35 ЕД/л) | 1,5-2 ВГН | 2-3 ВГН | >3 ВГН |
| ПЩФ/ОЩФ (ПЩФ 30,0% от ОЩФ до 270 Ед/л) | ПЩФ < 30% от ОЩФ | ПЩФ 20% от ОЩФ | ПЩФ <20% от ОЩФ |
| Билирубин до 20 ммоль/л | N | 1,5-2 ВГН | ≥ 2 ВГН |
| Учет результатов: 3-7 баллов-легкая степень; 8-11 баллов-средняя степень тяжести; 12 баллов-тяжелая степень *ВГН-верхняя граница нормы, ПЩФ-плодовая щелочная фосфатаза, ОЩФ-общая щелочная фосфатаза | | | |

беременности (до 20%) и при экстракорпоральном оплодотворении (до 3%), а также наблюдения эпизодов кожного зуда при применении гормональных контрацептивов [22, 23]. При ВХБ имеет место не только повышение уровней эстрогенов и прогестерона, но и нарушение их метаболизма. В частности, показан значительно более высокий уровень некоторых метаболитов прогестерона в сыворотке крови и в моче женщин с ВХБ по сравнению с нормой, что обусловлено нарушением транспорта метаболитов прогестерона через канальцевую мембрану гепатоцита либо изменением его синтеза [24].

ВХБ рецидивирует при повторных беременностях только в 45-70% случаев, при этом, выраженность его клинических проявлений также различна, что свидетельствует о значении внешних факторов — сезонного дефицита селена, особенностей питания в возникновении этой патологии [25]. Установлено, что частота развития ВХБ повышается у женщин с предшествующим беременностям ХЗП, в частности хроническим гепатитом С (ХГС) [26].

Основным клиническим проявлением ВХБ является кожный зуд, который появляется, как правило, в III триместре (реже 25% случаев — во II и в 10% случаев — в I триместрах беременности), нарастает к концу беременности и исчезает в первые двое суток после родов. Кожный зуд предшествует появлению неинтенсивной желтухи (до 5-6 кратного повышения уровня билирубина), которая развива-

ется лишь у 10-20% больных и сопровождается потемнением мочи, посветлением кала. Может наблюдаться также диарея и стеаторея. При этом сохраняется относительно хорошее самочувствие больных. Характерно повышение уровней ЩФ (7-10-кратное) при небольшом нарастании активности трансаминаз (от 2 до 5 норм). При ВХБ увеличено соотношение АЛТ/АСТ [17, 27]. Уровень ГГТП остается нормальным или незначительно повышенным (повышается менее, чем в 30% случаев), что является важным дифференциально-диагностическим признаком, так как в случаях синдрома холестаза при иных заболеваниях печени уровень ГГТП изменяется параллельно другим маркерам холестаза (ЩФ, билирубина) [17, 28]. Наиболее чувствительным и специфичным тестом является определение уровня желчных кислот (ЖК) в сыворотке крови. При ВХБ уровень ЖК > 11 мкмоль/л и может превышать норму в 25-100 раз. В ряде случаев повышение содержания желчных кислот является первым и единственным лабораторным признаком заболевания [17, 29]. Характерно изменение соотношения холевая/хенодеоксихолевая кислота (4:1) по сравнению с нормой (<1,5:1). В настоящее время разработаны критерии тяжести ВХБ на основании исследования показателей ЖК, билирубина, трансаминаз и общей и плодовой ЩФ (табл. 3) [6, 17].

Морфологически при ВХБ обнаруживается центролобулярный холестаз и желчные пробки в мел-

ких желчных канальцах, которые могут быть расширены, без гепатоцеллюлярных некрозов и признаков воспаления [17], однако, в большинстве случаев проведение биопсии не требуется. После разрешения беременности гистологическая картина возвращается в норму. Диагноз устанавливается на основании типичной клинической картины, повышения уровня ЖК в сыворотке. Решающим в подтверждении диагноза (особенно при первой беременности) является исчезновение зуда и нормализация биохимического анализа крови сразу после родов [6, 17, 30-32]. Возможна также диагностика заболевания на основе определения полиморфизмов генов, ответственных за формирование ВХБ, которых известно в настоящее время около пятидесяти. Например, полиморфизм гена ABCB11 нарушает функцию белка экспортера солей желчных кислот, ABCB4 – нарушает связь желчных кислот с фосфолипидами. Исследование полиморфизма гена MDR3, который кодирует множественную лекарственную устойчивость, доступно сейчас в большинстве генетических лабораторий

Проведение дифференциальной диагностики необходимо в случае синдрома холестаза, развившегося при поражении печени в рамках выраженного токсикоза беременных (*hyperemesis gravidarum*), при остром жировом гепатозе (ОЖГ) беременных, при преэклампсии и эклампсии, HELLP-синдроме [33]. Критерии дифференциальной диагностики ВХБ с ОЖГ беременных и HELLP-синдромом представлены в таблице 4 [6, 17, 34, 35].

Перспективным методом дифференциации ВХБ и других холестатических болезней печени является определение уровня сывороточного аутоаксина, хотя в рутинной клинической практике этот метод пока не получил широкого распространения [17]. Кроме того, дифференциальный диагноз проводится с обтурационной желтухой, холестатической формой острого вирусного гепатита, лекарственным гепатитом, первичным билиарным холангитом (ПБХ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Наибольшие сложности представляет дифференциальный диагноз ВХБ с дебютом во время беременности ПБХ или ПСХ. Нередко последние могут быть распознаны только после родов на основании сохраняющихся клинических и лабораторных признаков холестаза и результатов гистологического исследования печени [6, 17].

Прогноз для беременных благоприятный. Повышен риск образования камней в желчном пузыре. Так, в конце III триместра беременности билиарный сладж развивается у 10%, а конкременты – у 10-12% женщин [17]. При тяжелом холестазе может быть повышен риск послеродового кровотечения из-за нарушенного всасывания витамина К.

Частота осложнений со стороны плода при ВХБ варьирует от 19,2 до 64,1% [17, 30-31] и существенно повышается при раннем его начале (до 33 недели беременности). Прогноз для плода зависит от тяжести холестаза, уровня ЖК в сыворотке кро-

ви матери. Осложнения развиваются при уровне ЖК > 40 мкмоль/л и обусловлены проникновением ЖК в циркуляцию плода и их токсическим действием. Обсуждается также способность ЖК повышать сократительную функцию миометрия и вызывать спазм сосудов плаценты [6, 9, 11]. При тяжелых формах ВХБ частота окрашивания меконием околоплодных вод составляет 16-58%, преждевременных родов – до 30-40% (включает как самопроизвольные, так и ятрогенные преждевременные роды), респираторного дистресс-синдрома у новорожденных – до 30%. Перинатальная смертность достигает 3,5%. Несмотря на часто применяемое преждевременное родоразрешение, в структуре перинатальной смертности сохраняет свое значение внутриутробная гибель плода, которая наиболее часто развивается в сроки беременности 37-39 недель [8, 9, 17].

Тактика ведения беременных с ВХБ направлена на уменьшение проявлений холестаза и предотвращение осложнений у плода. При ВХБ доказан положительный клинический и биохимический эффект препаратов урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) в дозе 1,5-2,0 г/сут. Ее применение существенно уменьшает кожный зуд, снижает общий уровень ЖК в сыворотке крови беременной [27], вызывает уменьшение уровня АЛТ [28], а также приводит к нормализации соотношения холевая/хенодеоксихолевая кислота [27], снижению экскреции с мочой метаболитов прогестерона [33].

Препараты УДХК относятся к категории “В” использования при беременности по классификации Food and Drug Administration (FDA), США, которая применяется во всем мире, т.е. нет доказательств их риска для плода (табл. 5) [35-37]. Кроме того, установлено, что назначение УДХК у беременных с ВХБ снижает уровень ЖК также в пуповинной крови, амниотической жидкости и молозиве, поэтому применение УДХК не только облегчает кожный зуд и улучшает состояние матери, но и существенно улучшает прогноз для плода, уменьшая частоту преждевременных родов и мертворождений [38-41]. Согласно клиническим рекомендациям РГА и РОПИП по диагностике и лечению холестаза, УДХК в дозе 10-20 мг/кг/сут является терапией первой линии ВХБ [42].

Эффективность при ВХБ других лекарственных средств, таких как адеметионин, дексаметазон, холестирамин, гидроксизин, рифампицин, фенобарбитал, недостаточно доказана. В сравнительных контролируемых исследованиях показан значительно более выраженная эффективность УДХК в отношении снижения уровня ЖК по сравнению с эффектом этих препаратов. Кроме того, важно помнить о риске побочных эффектов, связанных с применением большинства вышеперечисленных средств. В последнем метаанализе было показано, что УДХК значительно эффективнее адеметионина при снижении зуда, уровня сывороточных ЖК и АЛТ у пациенток с ВХБ [35]. В настоящее время

Дифференциальная диагностика холестатических заболеваний печени у беременных

| Показатель | ВХБ | HELLP-синдром | Острый жировой гепатоз беременных |
|--|--|--|--|
| Наследственная отягощенность | Часто | Нет | Редко |
| Наличие преэклампсии | Нет | Да | 50% |
| Типичные клинические признаки | Зуд, увеличение соотношения АЛТ/АСТ, повышение уровня ЖК натошак | Гемолиз, повышение уровня печеночных проб, тромбоцитопения | Печеночная недостаточность с умеренной желтухой, коагулопатия, энцефалопатия, гипогликемия |
| Повышение уровня АЛТ | До 10-20 N | До 10-20 N | 5-15 N |
| Билирубин <5 мг/дл (<85 мкмоль/л) В большинстве случаев <5 мг/дл (<85 мкмоль/л) Часто <5 мг/дл (<85 мкмоль/л) | | | |
| Инструментальные методы исследования | Норма | Инфаркты печени, гематомы | Жировая инфильтрация |

Табл.5

Определение категории риска для беременных по классификации Food and Drug Administration, США

| Категория | Описание | | Препараты (гепатология) |
|-----------|-----------------------------------|--|---|
| A | Отсутствие риска | Адекватные, хорошо контролируемые исследования у беременных не показали повышенный риск аномалий развития плода. | |
| B | Нет доказательств риска | Исследования на животных не обнаружили свидетельства повреждающего действия на плод, однако не было проведено адекватных, хорошо контролируемых исследований на беременных или исследования на животных обнаружили свидетельства повреждающего действия на плод, но адекватные, хорошо контролируемые исследования на беременных не показали повышенный риск аномалий плода. | Урсодезоксихолевая кислота, телбивудин, тенофовир |
| C | Риск не исключен | Исследования на животных обнаружили повреждающее действие, но не были проведены исследования у беременных или не было исследований как на животных, так и достаточных наблюдений среди беременных | Преднизолон, интерферон-а, энтекавир, ламивудин |
| D | Риск доказан | Исследования или наблюдения среди беременных продемонстрировали повышенный риск развития аномалий плода, однако польза от терапии может превышать потенциальный риск | Азатиоприн, D-пеницилламин |
| X | Противопоказаны, при беременности | Исследования или наблюдения у беременных, исследования на животных продемонстрировали свидетельства развития аномалий плода. | Рибавирин |

адеметионин в рамках терапии ВХБ рассматривается как дополнительный компонент фармакотерапии в случае недостаточной эффективности УДХК [35]. Холестирамин, способный уменьшить кожный зуд, в настоящее время не применяется для лечения ВХБ, так как не снижает уровень ЖК и повышает риск кровотечений, адсорбируя в кишечнике жирорастворимые витамины, в том числе витамин К. Эффективность и безопасность применения рифампицина (в том числе в сочетании с УДХК) недостаточно изучена [9]. Дексаметазон, механизм действия которого связан с подавлением синтеза плацентарных эстрогенов, не оказывает существенного эффекта на течение заболевания.

Его прием может быть ассоциирован с серьезными побочными эффектами (категория использования при беременности FDA – C), ввиду чего применение препарата при ВХБ сейчас не рекомендуется [17, 35].

В настоящее время активное ведение беременных с ВХБ включает назначение УДХК, тщательное мониторинг состояния плода, частый биохимический контроль (в том числе исследование уровня ЖК). При тяжелых формах ВХБ применяют преждевременное родоразрешение на сроках беременности 37-38 недель с целью снижения риска внутриутробной гибели плода [9], хотя стратегия активного ведения беременных с ВХБ остается предметом дискуссий и требует проведения круп-

Критерии Swansea для диагностики ОЖДПБ

| | |
|---|--|
| 6 или более критериев, при отсутствии другой причины | |
| Рвота | |
| Боль в животе | |
| Полидипсия/полиурия | |
| Энцефалопатия | |
| Увеличение уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ) | >42 МЕ/мл |
| Увеличение содержания билирубина | >14 мкмоль/л |
| Гипогликемия | <4.0 ммоль/л |
| Увеличение уровня мочевого кислоты | >340 мкмоль/л |
| Почечная недостаточность; креатинин | >150 мкмоль/л |
| Увеличение уровня аммиака | > 47 мкмоль/л |
| Лейкоцитоз | >11×10 ⁹ /л |
| Коагулопатия; протромбиновое время | >14 с или АПТВ* > 34 с |
| Асцит или гиперэхогенная структура печени при УЗИ исследовании | |
| Микровезикулярный стеатоз при биопсии печени и гистологическом исследовании | Биопсия печени возможна на ранних стадиях, при развитии тяжелой формы, особенно с коагулопатией, её следует избегать |
| *АПТВ-активированное парциальное тромбопластиновое время | |

ных контролируемых исследований [9, 19, 20].

Поражение печени при преэклампсии и эклампсии

Тяжелое течение гестоза (преэклампсия, эклампсия) наблюдается нередко и хорошо освещено в литературе. По крайней мере, у 10-30% беременных с преэклампсией наблюдаются признаки поражения печени, вызванные микроангиопатией как частью генерализованных сосудистых нарушений. Признаки поражения печени появляются в конце II-III триместрах беременности, как правило, на фоне развернутой клинической картины гестоза. Возможно атипичное течение преэклампсии в отсутствии артериальной гипертензии или протеинурии. Поражение печени может проявляться только лабораторными изменениями (повышение АСТ/АЛТ, небольшая тромбоцитопения) без желтухи и других осложнений, в том числе, без развития HELLP-синдрома [44-47].

HELLP-синдром—жизнеугрожающее для матери и плода осложнение, возникающее во II-III триместрах беременности, послеродовом периоде, характеризующееся развитием внутрисосудистого гемолиза – Haemolysis(H), повышением уровней печеночных ферментов — Elevated Liver enzymes (EL), тромбоцитопенией — Low Platelet count (LP). HELLP-синдром может приводить к развитию острой печеночной недостаточности, полиорганной недоста-

точности, ДВС-синдрому, разрывам печени и гематомам различной локализации. HELLP-синдром является редким (0,5-0,9% беременностей) осложнением, которое рассматривают как вариант течения преэклампсии, он развивается у 10-20% больных с преэклампсией. Хотя описаны наблюдения HELLP-синдрома без клинических признаков преэклампсии, и ряд авторов рассматривает этот синдром как самостоятельную патологию беременных. HELLP-синдром возникает, как правило, в сроки от 27 до 36 недель беременности, у 25-30% — в первые 2 суток после родов [44, 45]. Данный синдром сопровождается очень высокой материнской (до 75%) и перинатальной (до 79%) смертностью.

В основе HELLP-синдрома лежит развитие микроангиопатической гемолитической анемии в результате периферического вазоспазма, повреждение эндотелия сосудов с активацией системы комплемента и свертывающей системы крови, отложение фибрина в периферических сосудах, агрегация тромбоцитов с формированием тромбоцитопении потребления. HELLP-синдром (как и преэклампсия) часто развивается у женщин с наследственной тромбофилией, антифосфолипидным синдромом [46, 47].

Клинически данное состояние проявляется болевым абдоминальным синдромом (у 65-90% больных), тошнотой и рвотой (у 50% больных). Позже развиваются желтуха и осложнения HELLP-синдрома — нарушения свертывающей системы

Дифференциальная диагностика ОЖДПБ с острым вирусным гепатитом [6]

| Острый вирусный гепатит | ОЖДПБ |
|---|--|
| Преджелтушный период | |
| Слабость Вялость Снижение аппетита Тошнота, рвота Арталгии Сыпь Эпидемиологический анамнез | Слабость Вялость Изжога Снижение аппетита Тошнота, рвота Чувство дискомфорта в эпигастрии: тяжесть, «ком», боль |
| Желтушный период | |
| Желтуха Рвота Печеночная недостаточность ОПЭ (сознание нарушено) АЛТ (значительно повышено) Лейкопения Гипопротромбинемия Гипогликемия Метаболический ацидоз Наличие маркеров вирусных гепатитов | Желтуха Усиление изжоги Рвота с примесью гематина Печеночно-почечная недостаточность ОПЭ (сознание сохранено) АЛТ (3-10 n) Лейкоцитоз Тромбоцитопения Гипопротромбинемия Гипогликемия Гипераммониемия Метаболический ацидоз Отсутствие маркеров вирусных гепатитов |

крови, кровотечения, отслойка плаценты, признаки острой почечной недостаточности, отек легких. Состояние может сочетаться с острой жировой печенью беременных, что доказано морфологически: помимо характерных для HELLP-синдрома фибриновых тромбов в синусоидах, центридолевых некрозов и геморрагий, нередко выявляется мелкокапельное ожирение гепатоцитов [6, 17, 47].

Редким и очень тяжелым осложнением поражения печени при преэклампсии/эклампсии и при HELLP-синдроме является образование подкапсульных гематом с разрывом печени, развитием внутрибрюшного кровотечения. Материнская смертность при HELLP-синдроме составляет 1-5%, перинатальная детская смертность (обусловлена преждевременной отслойкой плаценты, внутриутробной гипоксией, недоношенностью) — от 7% до 23% [6, 17, 45].

Диагноз устанавливается на основании характерных клинических симптомов и лабораторных признаков (гемолитическая анемия с наличием шизоцитов, тромбоцитопения, повышение АСТ и АЛТ до 10-кратного уровня, повышение прямого и непрямого билирубина, ЛДГ). Дифференциальный диагноз проводится с острым вирусным гепатитом, острым жировым гепатозом беременных, а также острой хирургической патологией (острый холецистит, аппендицит и др.).

Основным методом лечения является срочное родоразрешение, после которого симптомы заболевания регрессируют, а поражение печени полностью обратимо.

Показаниями к экстренному родоразрешению являются:

- прогрессирующая тромбоцитопения;
- признаки резкого ухудшения клинического течения преэклампсии;
- нарушение сознания и грубая неврологическая симптоматика;
- прогрессирующее ухудшение функции печени и почек;
- беременность сроком 34 недели и более;
- дистресс плода.

Оперативное родоразрешение женщин с HELLP-синдром проводят в условиях общей анестезии. Редко наблюдается сохранение или усиление симптомов в первые двое суток после родов, что требует тщательного наблюдения, коррекции коагулопатии, проведения сеансов плазмафереза, гемодиализа. В редких случаях требуется трансплантация печени. Возможны рецидивы HELLP-синдрома при повторных беременностях [1, 6-8, 21].

Острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖДПБ), или синдром Шихана, — редкое (от 1/7000 до 1/15000 родов) и потенциально летальное поражение печени, которое возникает в третьем триместре беременности. К развитию ОЖДПБ предрасполагают первая и многоплодная беременность, низкий индекс массы тела, развитие преэклампсии, мужской пол плода, применение некоторых лекарственных препаратов (НПВП), анамнез нарушения окисления ЖК и синдром Reye у детей [1-3, 6-8, 48].

В патогенезе ОЖДПБ беременных основное значение принадлежит нарушению процесса

р-окисления желчных кислот в митохондриях, в связи с чем ОЖДПБ относят к группе митохондриальных цитопатий, в которую входят синдром Рейе, токсические реакции на некоторые лекарства (вальпроат натрия, аналоги нуклеозидов, тетрациклин). В основе повреждения печени при этих заболеваниях лежит развитие тяжелого микроциркуляторного стеатогепатита. Большинство случаев ОЖДПБ спорадическое, однако в 20-30% случаев наблюдения ассоциированы с выявлением генетически обусловленного дефицита 3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью (LCHAD). В норме гетерозиготное носительство дефектного гена у матери не приводит к нарушению β -окисления желчных кислот. Однако, если у нее развивается гомозиготный по дефектному гену плод, то на протяжении беременности происходит поступление токсичных жирных кислот с длинной цепью через плаценту в организм матери и их критическое накопление к концу беременности, что ведет к повреждению митохондрий гепатоцитов и поражению печени. В патогенезе ОЖДПБ обсуждается также влияние внутренних (преэклампсия, при которой может наблюдаться повышенное поступление жирных кислот в печень) и внешних (прием препаратов, нарушающих (β -окисление желчных кислот, богатая жирами диета) факторов [17, 48].

ОЖДПБ развивается, как правило, в сроки от 30 до 38 недель. Характерно начало с неспецифических симптомов: рвоты (~80%), болей в правом подреберье или эпигастрии (~60%), изжоги, головной боли, полидипсии. В дальнейшем развиваются желтуха, лихорадка, быстро прогрессирующая печеночная недостаточность, нарушения свертывания крови (ДВС-синдром), острая почечная недостаточность. Выявляются лейкоцитоз до 20-30 x 10⁹/л, значительное повышение уровня мочевины в сыворотке крови, тяжелая гипогликемия, снижение показателей белково-синтетической функции печени, умеренное повышение уровней билирубина, АСТ, АЛТ. Состояние часто сочетается с преэклампсией, может сочетаться с HELLP-синдромом [1-3, 49].

В таблице 6 приведены критерии диагностики ОЖДПБ [6, 50].

Дифференциальный диагноз проводят с HELLP-синдромом, острым вирусным гепатитом (табл. 7).

ОЖДПБ характеризуется высокой смертностью для матери (до 20%) и плода (более 20%). Заболевание может прогрессировать в течение 1-2 дней после родов, затем состояние улучшается [1-3, 6-8, 24, 25]. Специфическая терапия не разработана. Лекарственная терапия и эфферентные методы лечения не эффективны. Как и при HELLP-синдроме, показано немедленное родоразрешение. Перинатальные результаты лучше при оперативном родоразрешении путем кесарева сечения. Проводят коррекцию коагулопатии, гипогликемии и лечение эзофагита, который является наиболее частым источником кровотечений. При прогрессировании состояния после родов могут возникнуть

показания к трансплантации печени.

Основными причинами гибели плода являются наличие несовместимых с жизнью генетических дефектов метаболизма жирных кислот, а также развитие гипоксии и асфиксии. Рекомендуются генетическое обследование всех новорожденных от матерей с клинической картиной ОЖДПБ для раннего выявления дефицита LCHAD у детей и его диетической коррекции. Рецидивы ОЖДПБ при повторных беременностях наблюдаются редко [1-3, 6-8].

Таким образом, во время беременности наблюдается целый ряд заболеваний печени — связанных с беременностью или сочетающихся с ней. Своевременная диагностика поражений печени и тщательная оценка степени риска для матери и плода в каждом конкретном случае необходимы для выбора правильной тактики лечения, ведения беременности, выборе срока и способа родоразрешения [1, 3].

Литература

1. Hay J.E. *Liver disease in pregnancy*. *Hepatology*, 2008, 47, 1067-1076.
2. Joshi D., James A., Quaglia A. et al. *Liver disease in pregnancy*. *Lancet*, 2010, 375, 594-605.
3. Пгнатова Т.М. *Заболевания печени у беременных*. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2009, 2, 88-93.
4. Пгнатова Т.М. *Заболевания печени у беременных // Гепатологический форум*. 2011; 3:2-11.
5. *ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy American Journal of Gastroenterology*: February 2016 – Volume 111 – Issue 2 – p 176-194
6. Пальгова А. К., Мозговая Е. В., Жесткова Н. В., Вишневецкая Е. Е., Пазенко Е. В. *Болезни печени и беременность. Анализ актуальных клинических рекомендаций и собственный опыт. Часть первая. Б-лезни печени, связанные с беременностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;151(3): 105-114.
7. Tan J., Surti B., Saab S. *Pregnancy and cirrhosis*. *Liver Transpl*, 2008, 14, 1081-1091.
8. Lee N.M., Brady C.W. *Liver disease in pregnancy*. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 897-906.
9. Пальгова, А. К. *Болезни печени, связанные с беременностью: Клинические рекомендации общества акушеров – гинекологов Санкт-Петербурга и СЗФО и Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов / А. К. Пальгова, Е. В. Мозговая, Н. В. Жесткова, Э. К. Айламазян «ред» – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 47 с.*
10. Schutt V.A., Minuk G.Y. *Liver diseases unique to pregnancy*. *Best Practice Research Clin. Gastroenterol.*, 2007, 21, 771-792.
11. Hepburn I.S. *Pregnancy-associated liver disorders*. *Dig. Dis. Sci.*, 2008, 53, 2334-2358.
12. Kondrackiene J., Kupcinskas L. *Liver diseases unique to pregnancy*. *Medicina (Kaunas)*, 2008, 44, 337-345.
13. Geenes V., Williamson C. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy*. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 2049-2066.
14. Glantz A., Marshall H.U., Lammert F., Mattsson L.A. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dex- amethasone and ursodeoxycholic acid*. *Hepatology*, 2005, 42, 1399-1405.
15. Locatelli A., Roncaglia N., Arreghini A. et al. *Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy*. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, 106, 498-500.
16. Glantz A., Marshall H.U., Mattsson L.A. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates*. *Hepatology*, 2004, 40, 467-474.
17. Маев И.В., Андреев А.Н., Дичева А.Т., Казначеева Т.В., Кунькина Ю.Б. *Внутрипеченочный холестаз беременных. Пособие для врачей*. – М.: Примус Принт, 2017
18. Brites D., El-Mir M.Y., Oliveira N. et al. *Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy*. *J. Hepatol.*, 1988, 28, 91-98.
19. Гуленченко Ю.С., Париваниа-Виноградова Е.В., Дичева А.Т., Андреев А.Н., Заборовский А.В., Тарарина А.А. *Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в рамках терапии внутрипеченочного холестаза*

стаза беременных. Фарматека. 2016; 15:54-57.

20. Ивашкин В.Г., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015; 2:41-57.
21. *Obstetric Cholestasis (Green-top Guideline No. 43)* Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2011
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева А.Т., Казначеева Т.В., Внутривеночный холестаз беременных: современное состояние проблемы. *Клин. мед.* 2015; 6:25-30.
23. Bacq Y, Gendrot C, Perrotin F, et al. ABCB4 gene mutations and single-nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2009; 46:711.
24. Dixon PH, Wadsworth A, Chambers J, et al. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2014;109:76-84.
25. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):77-89.
26. Onadía C, Willkison C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol.* 2016;34(3):327-34.
27. Palma J, Reyes H, Ribata J, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol.* 1997, 27, 1022-1028.
28. Nicastri P.L., Diaferia A., Tartagni M. et al. A randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 105, 1205-1207.
29. Mazella G., Rizzo N., Azgaroli F. et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effect on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology*, 2001, 33, 504-508.
30. Zapata R., Sandoval L., Palma J. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int.*, 2005, 25, 548-554.
31. Glantz A., Reilly S.J., Bentlin L. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology*, 2008, 47, 544-551.
32. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cur. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2010, 22, 100-103.
33. Guring V., Williamson C., Chappell L. et al. Pilot study for a trial of ursodeoxycholic acid and/or early delivery for obstetric cholestasis. *BMC Pregn. Child.*, 2009, 9, 19-38.
34. Kirkpatrick C.A. The HELLP syndrome. *Acta Clin. Belg.*, 2010, 65, 91-97.
35. Ушкалова Е., Чухарева Н., Карцева В. Гепатотропекторы в лечении внутривеночного холестаза беременных // *Врач.* 2016; 1: 20-24.
36. Reis H, Baer ME, Gonzalez MC, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals in Chile. *J Hepatol.* 2000;32:542-9.
37. Sookoian S, Castano G, Burgueno A, et al. Association of the multi-drug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 2008; 48:125.
38. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol. Gastroenterol.* 2016; 41: 39-45.
39. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. / *Obstet Gynecol.* 2014; 124(1): 120-33.
40. Kremer A.E., Bolier R., Dixon P.H., et al. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Hepatol.* 2015; 62:897-904.
41. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143:1492.
42. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:100.e1-7.
43. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy, a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42:1399.
44. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, et al. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:975-9.
45. Rath W. Pre-eclampsia and inherited thrombophilia: a reappraisal. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2011, 37, 118-124.
46. Heilmann L., Schorsch M., Hahn T., Fareed J. Antiphospholipid syndrome and pre-eclampsia. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2011, 37, M1MS.
47. Ibdah J.A. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J. Gastroenterol.* 2005; 12, 7397- 7404.
48. Мухин Н.А., Никонов А.П., Абдурахманов А.Т. и др. Острая жировая печень беременности. *Клиническая гепатология*, 2008, 4, 40-45.
49. Ткачева О.Н., Бевз А.Ю., Ушкалова Е.А. и др. Первое Всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты // *Акушерство и гинекология.* 2011; 4: 112-7.
50. Tram T. T., Ahn J., Reau N. S. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol.*, 2016, vol. 111, pp. 176-194.

Нарушения ритма у коморбидных пациентов. Эффективность и безопасность антиаритмической терапии

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

Rhythm disorders in comorbid patients. Efficiency and safety of antiarrhythmic therapy

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova

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

Ключевые слова: коморбидная патология, фибрилляция предсердий, лечение

Резюме

Нарушения ритма у коморбидных пациентов. Эффективность и безопасность антиаритмической терапии.

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

Актуальность проблемы лечения сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза и предупреждения развития фатальных осложнений на сегодняшний день является одним из самых важных направлений современной медицины. Так, последние несколько десятилетий кардиоваскулярная патология прочно занимает первое место в структуре смертности от всех причин.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Распространенность фибрилляции предсердий в общей популяции увеличивается с возрастом и при сочетании ассоциированных с ней клинических состояний таких, как ИБС, артериальная гипертензия, СН, ожирение, сахарный диабет, тиреотоксикоз.

Наиболее сложным является прогнозирование влияния и выбор медикаментозной терапии в зависимости от наличия и сочетания двух и более патологических состояний. В 2017 году предложены российские рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения», в котором рассмотрены современные подходы к выбору антиаритмической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от сопутствующей патологии.

Ключевые слова: коморбидная патология, фибрилляция предсердий, лечение

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

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

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

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

Abstract

Rhythm disorders in comorbid patients. Efficiency and safety of antiarrhythmic therapy

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova

The urgency of the problem of treating cardiovascular diseases of ischemic origin and preventing the development of fatal complications is today one of the most important areas of modern medicine. So, over the past few decades, cardiovascular pathology has firmly occupied the first place in the structure of mortality from all causes.

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice, accounting for approximately a third of hospitalizations for cardiac arrhythmias. The prevalence of atrial fibrillation in the general population increases with age and with a combination of its associated clinical conditions such as coronary heart disease, hypertension, heart failure, obesity, diabetes mellitus, thyrotoxicosis.

The most difficult is to predict the effect and choice of drug therapy, depending on the presence and combination of two or more pathological conditions. In 2017, the Russian recommendations "Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms", which discusses modern approaches to the choice of antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation, depending on the associated pathology.

Key words: comorbid pathology, atrial fibrillation, treatment

Практикующий врач сталкивается с ситуациями, когда заболевание у пациента развивается в условиях комплекса индивидуальных особенностей, сочетания факторов риска и сопутствующих заболеваний, что вызывает необходимость совмещения популяционного подхода в лечении с концепцией индивидуального подхода. В современных рекомендациях большое внимание уделяется разработке стандартов ведения больных с сочетанием двух и более заболеваний и факторов риска. Понятие «коморбидности» впервые предложено в 1970 году A.R. Feinstein., представляет собой сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих во времени, вне зависимости от активности каждого из них [3, 9]. Причинами коморбидности являются: старение население, повышение эффективности мер по первичной и вторичной профилактике, лечение острых и хронических заболеваний, что ведет к накоплению больных с коморбидной патологией. Количество сочетанной патологии растет, прежде всего, с возрастом. Так, если в возрасте 50-59 лет 36% пациентов имеют два-три заболевания, то в возрасте 60-69 лет уже у 40,2% пациентов обнаруживаются до четырех-пяти заболеваний; в возрасте 75 лет и старше – 65,9% имеют более пяти заболеваний [2]. Однако в настоящее время недостаточно данных о взаимосвязи сочетанной патологии, их совместном влиянии на прогноз пациента. Наиболее сложным является также прогнозирование влияния и выбор медикаментозной терапии в зависимости от наличия и сочетания двух и более патологических состояний. В 2017 году предложены российские рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения», что явилось следствием общеевропейской тенденции к

разработке подходов к диагностике и лечению сочетанных патологий в различных гендерных и возрастных группах.

Сердечно-сосудистые заболевания – наиболее частая причина смертности в мире. По мнению экспертов, число больных с артериальной гипертензией к 2025 году составит 1,6 млрд в мире [12].

Кардиальная, церебральная сосудистая патология у пациентов, а также поражение периферических сосудов развиваются параллельно, по единым патофизиологическим законам, составляя сосудистую коморбидность. Высокая внутрисистемная коморбидность обусловлена общностью патофизиологических механизмов поражения сосудов при двух наиболее частых заболеваниях – артериальной гипертензии (АГ) и атеросклерозе. Являясь системными заболеваниями, атеросклероз и АГ увеличивают риск развития поражения сосудов других локализаций. Так, по данным регистра Reach, у 1/3 пациентов с клинически выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями выявляется атеросклеротическое поражение более 3х сосудистых бассейнов (мультифокальный атеросклероз). Это сопряжено с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, увеличением риска инсульта и инфаркта более, чем в 3 раза, увеличением в 2 раза риска общей летальности от сердечно-сосудистых причин. В исследовании Nikolsky E. et al. суммарная смертность пациентов с ИБС после ангиопластики увеличивается при сочетанном поражении коронарных сосудов с цереброваскулярными заболеваниями и болезнью периферических артерий и составляет 17% против 5% у пациентов с изолированной ИБС [14]. По результатам обследования 529 больных ишемическим инсультом, у 90,8% из них были выявлены различные сердечно-сосудистые осложнения кроме АГ, которой страдали все боль-

ные. У 74% больных имелась стенокардия, у 34,5% — стенокардия и фибрилляция предсердий (ФП), у 23% — перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), у 9% — стенокардия, фибрилляция предсердий (ФП) и сахарный диабет (СД), у 3,4% — стенокардия, перенесенный ИМ, ФП и СД. При проведении дуплексного сканирования сонных артерий у 194 пациентов с ранее выполненной коронароангиографией в 75% случаев были выявлены сочетанные поражения. В международном исследовании эффективности гиполипидемической терапии DYSIS II среди больных стабильной ИБС 90% страдали АГ, 21,3% — заболеваниями периферических артерий, 17,5% — СД, 9,8% — хронической болезнью почек (ХБП), 37,9% — ожирением, 9,3% перенесли мозговой инсульт. Среди пациентов с перемежающейся хромотой 40-60% одновременно страдали ИБС и 25-50% — цереброваскулярными заболеваниями [5].

Распространенность нарушений ритма сердца, особенно потенциально злокачественных и злокачественных, тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их сочетание ухудшает прогноз пациентов, требует учета в выборе антиаритмической терапии.

Фибрилляция предсердий – потенциально злокачественное нарушение ритма сердца, влияющее на внутрисердечную гемодинамику, повышающее риск сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность фибрилляции предсердий в общей популяции составляет более 3% у лиц старше 20 лет, увеличивается с возрастом и при сочетании ассоциированных с ней клинических состояний таких, как ИБС, АГ, СН, ожирение, сахарный диабет, тиреотоксикоз. Распространенность ИБС у пациентов с ФП составляет от 17 до 46,5% [13].

По данным японского исследования, в которое вошли 90629 пациентов в возрасте от 40 до 79 лет, фибрилляция предсердий является независимым фактором риска сердечно-сосудистой и общей смертности вне зависимости от возраста и гендерных особенностей.

Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность часто сочетаются у пациентов и усугубляют течение друг друга [16]. Наличие фибрилляции предсердий увеличивает вероятность развития сердечной недостаточности в 3-4 раза. Патологическими механизмами для развития недостаточности кровообращения являются: уменьшение ударного объема сердца в среднем на 20%, снижение сердечного выброса на 0,8-1,0 л/мин, возрастание давления заклинивания в легочной артерии на 3-4 мм рт. ст. В недавней публикации, основанной на результатах проведенных регистров, показано, что примерно у 40% пациентов, госпитализированных по поводу СН, отмечалась в анамнезе ФП; до 50% пациентов имели исходную ФП, а примерно у 20% пациентов во время госпитализаций отмечалась впервые выявленная ФП [4]. Органическим субстратом, обуславливающим тесную взаимосвязь ФП и СН, является объем левого предсердия.

Независимо от возраста, фракции выброса и массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), объем левого предсердия (ЛП), по данным авторов Taniguchi N., Miyasaka Y. Et al., – значимый предиктор развития СН и маркер будущих сердечно-сосудистых событий [18]. У пациентов с сердечной недостаточностью индексированный объем ЛП был выше, чем у пациентов без сердечной недостаточности (69 ± 46 против 50 ± 23 мл / м², $p < 0,0001$). Это говорит о том, что механизмы развития и прогрессирования фибрилляции предсердий тесно взаимосвязаны с внутрисердечной гемодинамикой. По данным метаанализа, включившего 587867 участников, выявлено достоверное сочетание фибрилляции предсердий с инсультом, ХБП, атеросклеротическим поражением периферических артерий, что определяет ее как маркер присутствия общих фоновых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Фибрилляция предсердий характеризуется длительным развитием с прогрессированием от пароксизмальной до персистирующей и постоянной форм. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов. По оценкам ряда исследований частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30% в течение 1-3 лет наблюдений [17]. Ранняя диагностика факторов прогрессирования фибрилляции предсердий и выбор правильной стратегии ее лечения может замедлить прогрессию аритмии. По мере прогрессирования ФП распространенность сопутствующих заболеваний увеличивается. Так, ИБС у пациентов с пароксизмальной формой выявляется у 30%, персистирующая – у 32,9%, постоянная форма – у 34%, цереброваскулярная патология, соответственно, у 11,7%, 10,8% и 17,6% [7]. Для оценки вероятности прогрессирования предложена шкала НАТСН, предикторы (артериальная гипертензия, возраст старше 75 лет, инсульт или предшествующие тромбэмболические осложнения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ХСН) в которой оцениваются баллами. Сумма баллов более 6 определяет высокую вероятность развития постоянной ФП в течение года. Кроме того, фактором риска прогрессирования фибрилляции предсердия является тактика контроля частоты желудочковых сокращений [8].

Принципы медикаментозной терапии различных форм фибрилляции предсердий, регламентированные в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП 2010 г., остаются актуальными и в настоящее время: лечение нацелено на снижение ФП-ассоциированной симптоматики; эффективность антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма невысокая; антиаритмические препараты с хорошей клинической эффективностью могут снизить частоту пароксизмов ФП, но, как правило, не приводят к полному их прекращению; если применение какого-либо из антиаритмиков оказывается неэффективным, положительный клинический ответ может быть достиг-

нут при помощи другого препарата; часто встречаются проаритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты, связанные с препаратами; выбор антиаритмического препарата должен, прежде всего, определяться его безопасностью, а не эффективностью. Назначение антиаритмической терапии у коморбидных пациентов имеет целью улучшение прогноза и профилактику осложнений и зависит от выраженности клинической симптоматики и характера гемодинамических нарушений. Комплексное лечение пациентов с фибрилляцией предсердий включает антикоагулянтную терапию, ритм-контроль и/или контроль частоты желудочковых сокращений. Антикоагулянтная терапия – основной метод предотвращения эмболических событий и смертности от всех причин у пациентов с фибрилляцией предсердий. Терапия оральными антикоагулянтами снижает риск инсульта более, чем в 3 раза по сравнению с плацебо [19]. Тактика контроля частоты желудочковых сокращений применяется при наличии противопоказаний для восстановления синусового ритма. Однако нет убедительных рекомендаций относительно целевого уровня частоты желудочковых сокращений для поддержания оптимального уровня внутрисердечной гемодинамики. Относительный риск смерти в долгосрочной перспективе лечения пациентов с ФП (26 130 больных ФП, наблюдение более 8 лет) меньше при стратегии контроля синусового ритма [11]. Поиск эффективных антиаритмических препаратов, повышение диагностики пароксизмальных форм фибрилляции предсердия, инициация медикаментозной терапии в наиболее ранних стадиях при отсутствии выраженной органической патологии сердца позволит дополнительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП. Согласно рекомендациям ЕОК 2017 г, стратегия контроля ритма показана пациентам с ФП, у которых на фоне адекватной терапии контроля ЧСС сохраняются клинические симптомы. Ритм-контроль может быть достигнут путем фармакологической или электрической кардиоверсии. При этом, сравнение обоих методов восстановления синусового ритма при стабильной гемодинамике не выявило различий в частоте первичной комбинированной конечной точке смерти, риске инсульта и остановки сердца [6]. При выборе между электрической и фармакологической кардиоверсией следует руководствоваться предпочтениями пациента и врача [1].

Выбор антиаритмического препарата для фармакологической кардиоверсии зависит от наличия и выраженности органической патологии сердца. Кроме того, большое значение имеет соотношение эффективности и безопасности препаратов для поддержания синусового ритма [10]. Наиболее эффективным антиаритмическим препаратом является амиодарон, однако длительный период полувыведения, нежелательные дозо- и время-зависимые эффекты на другие органы и системы (щитовидная железа, кожа, легкие), а также проаритмогенный

эффект, связанный с удлинением интервала QT и развитием наиболее опасной для жизни аритмией – пируэтной тахикардии, ограничивают применение амиодарона в качестве препарата 1й линии антиаритмической терапии для стратегии ритм-контроль. Применение его в клинической практике ограничивается только ситуациями с тяжелой органической патологией сердца, СН с низкой фракцией выброса (ФВ), острыми формами ИБС. Другим препаратом 3 класса с бета-адреноблолирующими свойствами, рекомендованным для фармакологической кардиоверсии является соталол, антиаритмический эффект которого развивается при использовании высоких доз (240-320 мг в сутки), которые в свою очередь повышают риск удлинения QT и развитие желудочковой тахикардии. Соталол рекомендуется у пациентов без выраженной органической патологии сердца и при хронических формах ИБС без СН. Согласно клиническим рекомендациям «Коморбидная патология в клинической практике» 2017 г. при ФП у больных с хроническими формами ИБС и ХСН следует рассмотреть возможность применения ААП IC класса, прежде всего, пропафенона. Этот препарат может быть использован у больных с ИБС без ИМ в анамнезе с сохраненной систолической функцией ЛЖ, гипертрофией левого желудочка до 14 мм. Агенты класса IC являются наиболее мощными блокаторами натриевых каналов, но не влияют на калиевые каналы, поэтому эти агенты вызывают расширение QRS без пролонгации QT. Кроме того, пропафенон обладает бета-адреноблолирующими свойствами, повышающим эффективность этого препарата при лечении суправентрикулярных нарушений ритма сердца. Проаритмогенный эффект этой группы препаратов, в частности пропафенона, связан с увеличением продолжительности QRS и развитием мономорфной желудочковой тахикардии. Средняя продолжительность действия, отсутствие кумулятивного эффекта и доказанных нежелательных влияний на органы и системы позволяют расширить применение этого препарата у пациентов с пароксизмальными и персистирующими формами фибрилляции предсердий.

Литература

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА), Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (АССХ) Москва, 2017 г.
2. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов А.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы // *Consilium medicum*. 2007. № 12. С.29-34.
3. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. П. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоаскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
4. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. // *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1123-33
5. Anselm K, Gitta, b, Dominik Lautscha, Baishali Ambegaonkara, Martin Horacka, Philippe Brudia and Jean Ferrières. Still high prevalence of persistent lipid abnormalities among coronary patients despite chronic statin therapy in 2014: results of DYSIS II ACS and CHD // *Journal of the American College of Cardiology Volume 67, Issue 13 Supplement, April*

2016 DOI: 10.1016/S0735-1097(16)32041-1

6. Blomström-Lundqvist C, Gíszuráson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneböck G, Rubulis A, Malmberg H, Raatikainen P, Lönnerholm S, Höglund N, Mörtzell D. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. // *JAMA*. 2019 Mar 19;321(11):1059-1068. doi: 10.1001/jama.2019.0335.
7. Chiang CE, Naditch-Brülé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Gamra H, Alam S, Ponikowski P, Levalter T, Rosenqvist M, Steg PG. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Aug 1;5(4):632-9. doi: 10.1161/CIRCEP.112.970749. Epub 2012 Jul 11.
8. De Vos C.B., Pisters R, Nieuwlaet R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation // *Journal of the American College of Cardiology*, JACC Vol. 55, No. 8, 2010, February
9. Feinstein AR. Pretherapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. *Journal Chronic Diseases*. 1970; 23(7): 455-68.
10. Humphries KH, Kerr CR, Steinbuch M, Dorian P; Canadian Registry of Atrial Fibrillation investigators. Limitations to antiarrhythmic drug use in patients with atrial fibrillation. // *CMAJ*. 2004 Sep 28;171(7):741-5
11. Ionescu-Itu R., Abrahamowicz M., Jackevicius C. A. et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation // *Arch Intern Med*. 2012; 172: 997-1004.
12. Kearney PM, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. // *Lancet*. 2005;365:217-223. doi: 10.1016/S0140-6736(05)70151-3.
13. Michniewicz E1, Młodawska E1, Lopatowska P1, Tomaszuk-Kazberuk A1, Malyszko J2 Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. // *Med Sci*. 2018 Mar;63(1):30-35. doi: 10.1016/j.advms.2017.06.005. Epub 2017 Aug 14.
14. Nikolsky E, Mebran R, Dangas G.D, Lasic Z, Mintz G.S, Negoita M, Lansky A.J, Stone G.W, Moussa I, Iyer S, Na Y, Moses J.W, Leon M.B. Prognostic significance of cerebrovascular and peripheral arterial disease in patients having percutaneous coronary interventions. // *Am J Cardiol*. 2004; 93: 1536-1539
15. Ouditayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. // *BMJ* 2016; DOI:10.1136/bmj.i4482.
16. Sairenchi T, Yamagishi K, Iso H, Irie F, Koba A, Umesawa M, Haruyama Y, Watanabe H, Kobashi G, Ota H. Age-Specific Impact of Atrial Fibrillation on Cardiovascular Mortality Among Japanese Men and Women (The Ibaraki Prefectural Health Study [IPHS]). // *Am J Cardiol*. 2019 Nov 1;124(9):1413-1419. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.047. Epub 2019 Aug 8.
17. Stefan Agewall, John Camm New ESC/EACTS Guidelines for the management of atrial fibrillation // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 3, Issue 2, April 2017, Pages 71-72
18. Taniguchi N, Miyasaka Y, Suwa Y, Harada S, Nakai E, Kawazoe K, Shiojima I. Usefulness of Left Atrial Volume as an Independent Predictor of Development of Heart Failure in Patients With Atrial Fibrillation. // *Am J Cardiol*. 2019 Nov 1;124(9):1430-1435. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.049. Epub 2019 Aug 7
19. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. // *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67

Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста: особенности диагностики и лечения

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

Chronic heart failure among elderly age people: special diagnostics and treatment

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

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

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст, диагностика, лечение.

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста: особенности диагностики и лечения.

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является ведущей причиной госпитализации лиц старше 65 лет и представляет собой значительную клиническую и социальную проблему. Около половины повторных госпитализаций связаны с сопутствующими заболеваниями, полипрагмазией и инвалидизацией, связанных с ХСН.

Кроме того, ХСН у пожилых пациентов имеет неблагоприятный прогноз с увеличением смертности на 33-35% в год.

При проведении клинических исследований по лечению и диагностике ХСН в них чаще включаются пациенты более молодого возраста. В связи с этим недостаточно данных о тактике ведения пожилых больных, что усложняет их лечение.

Также в пожилом и старческом возрасте увеличивается распространенность некардиальных сопутствующих заболеваний, таких как хроническая болезнь почек, слабоумие, анемия и злокачественные новообразования. Диабет и артериальная гипертензия являются одними из самых сильных факторов риска, как предикторы развития ХСН, особенно у женщин с ишемической болезнью сердца.

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

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

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

Турна Эльвира Юсуфовна, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ассистент, кандидат медицинских наук. turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Костюкова Елена Андреевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

В данной статье уделено внимание тактике ведения пациентов ХСН в пожилом и старческом возрасте. Рассмотрены вопросы фармакологической терапии, улучшения качества жизни, подходы к хирургическому лечению. Также сделан акцент на хрупкость пациентов, что необходимо учитывать для оптимальной терапии этой когорты больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст, диагностика, лечение.

Abstract

Chronic heart failure among elderly age people: special diagnostics and treatment.

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

Chronic heart failure (CHS) is the leading cause of hospitalization for people over 65 years old and is a significant clinical and social problem. About half of repeated hospitalizations are associated with comorbidities, polypragmia and disability associated with CH.S. In addition, CH.N. among older patients has an unfavorable prognosis with an increase in mortality by 33-35% per year.

Clinical trials on the treatment and diagnosis of CHNs are more likely to include younger patients. In this regard, there is insufficient data on the management tactics of elderly patients, which complicates their treatment.

Also in the elderly the prevalence of non-cardiac comorbidities such as chronic kidney disease, dementia, anemia and malignancies increases. Diabetes and hypertension are among the strongest risk factors as predictors of the development of CHN, especially among women with coronary heart disease.

This article focuses on the tactics of managing patients in elderly. The issues of pharmacological therapy, improving quality of life, approaches to surgical treatment are considered. Also, the emphasis is on the fragility of patients, which should be taken into account for optimal therapy of this patients cohort.

Keywords: chronic heart failure, elderly age, diagnosis, treatment.

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из наиболее актуальных в гериатрической практике. Развитию сердечной недостаточности у пожилых людей способствуют возрастные изменения сердечно-сосудистой системы и прежде всего снижение сократительной способности миокарда. Это связано с физиологическими изменениями миокарда (прогрессирующий атеросклероз, атрофия мышечных волокон и т.д.), а также с изменениями нейрогуморальной регуляции. По данным статистики в течение следующих 25 лет ожидается увеличение встречаемости данного сердечно-сосудистого синдрома более чем в 2 раза [16, 19]. ХСН является основной причиной госпитализации людей старше 65 лет и представляет значительную клиническую и экономическую нагрузку. Стационарные и амбулаторные расходы, связанные с лечением ХСН составляют одну из самых дорогостоящих проблем здравоохранения во всем мире.

Помимо экономической нагрузки, у пожилых пациентов значительно ухудшается прогноз с увеличением смертности на 33-35% в год [3, 19, 26].

Этиологические факторы

Наиболее распространенными причинами сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте у женщин являются артериальная гипер-

тензия и сахарный диабет, у мужчин – ишемическая болезнь сердца и курение [5].

Также к развитию данного заболевания приводят поражение клапанов сердца, кардиомиопатии, нарушения ритма сердца, реже – саркоидоз, амилоидоз [3, 8].

Сопутствующие заболевания, такие как: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, депрессия, артриты, сенсорные нарушения и когнитивная дисфункция у пожилых больных также существенно утяжеляют течение ХСН. По данным литературы, у 2/3 пожилых пациентов с ХСН имеются более двух внесердечных сопутствующих заболеваний, а у 25% из них – более шести сопутствующих заболеваний [7].

Клинические проявления

Симптомы ХСН в пожилом и старческом возрасте обычно развиваются постепенно. Часто больные начинают предъявлять нетипичные жалобы на потерю аппетита, усталость, уменьшение работоспособности. У данной категории пациентов быстро возникает и нарастает одышка, что связано с возрастными изменениями аппарата внешнего дыхания. Как показывают исследования, у них повышается чувствительность и снижается устойчивость организма к недостатку кислорода, появляются

признаки недостаточного кислородного снабжения тканей при физической нагрузке, повышается содержание недоокисленных продуктов в организме [1]. Кроме того, у пожилых людей в 2 раза чаще, чем в молодом возрасте встречаются нарушения ритма при сердечной недостаточности любой этиологии. Преобладают такие аритмии как: фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, синусовая тахикардия. Также постоянная и выраженная тахикардия может быть следствием тиреотоксикоза, который может проявляться лишь симптомами поражения сердца. Периферические отеки часто встречаются у данной когорты и не всегда являются проявлением ХСН. Они могут быть связаны с варикозным расширением вен нижних конечностей, малоподвижным образом жизни, заболеванием печени, почек, внутрибрюшинными опухолями. И только сочетание всех признаков правожелудочковой недостаточности, данных лабораторных исследований могут свидетельствовать в пользу ХСН. При декомпенсации часто развивается застойная пневмония или острая левожелудочковая недостаточность. Установлено, что острой декомпенсации способствуют: острый коронарный синдром, неконтролируемая артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность, вирусные инфекции, пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия [13].

У пожилых и старых больных обязательно необходимо оценивать когнитивные функции. В одном из исследований у пожилых людей, госпитализированных с ХСН, когнитивные нарушения были выявлены у 47% [9]. Состояние когнитивных функций необходимо учитывать по нескольким причинам. Во-первых, для эффективного лечения необходимо постоянно соблюдать немедикаментозные методы лечения: взвешивание, ограничение жидкости, диету. Во-вторых, правильно и четко придерживаться схемы медикаментозного лечения. Когнитивные нарушения могут препятствовать выполнению данных задач. Пациенты могут не придерживаться диеты, неправильно принимать диуретическую терапию. В связи с этим чаще госпитализируются с декомпенсацией ХСН.

Диагностика

Основные методы диагностики не отличаются от тех, которые рекомендуются для более молодых пациентов (табл. 1) [2, 4]. В то же время ХСН может быть трудна для диагностики у пациентов старшего возраста с множественными сопутствующими заболеваниями и смазанными или неспецифическими симптомами. Таким образом, основная задача в данном случае – установить, присутствует ли сердечная недостаточность как таковая.

При этом следует отметить, что инструментальная диагностика сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста также имеет свои особенности. Наличие выраженных морфологиче-

ских изменений обуславливает высокую частоту выявления признаков диастолической дисфункции миокарда. Нередким эхокардиографическим выявлением у этой категории пациентов являются «склеротические» аортальные стенозы. Данные особенности необходимо учитывать при определении тактики ведения больного.

Фармакотерапия при ХСН с низкой (СНнФВ) и промежуточной фракцией выброса (СНпФВ)

К сожалению, в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ) подходы к лечению пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью представлены недостаточно. В большинстве современных клинических руководств рекомендации основаны на результатах обследования пациентов более молодого возраста. Поэтому фармакологическая терапия у пожилых больных должна быть тщательно проанализирована в каждом индивидуальном случае.

Во-первых, существуют физиологические возрастные изменения, которые влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. При старении уменьшается объем распределения и увеличивается концентрации гидрофильных веществ в плазме крови лекарственных препаратов, в то время как концентрация липофильных препаратов в плазме крови, как правило, уменьшается [25].

Во-вторых, эти пациенты часто имеют коморбидную патологию, которая повышают риск развития побочных эффектов препаратов (нарушение функции почек, печени, ортостатическая гипотензия) и конфликтуют с руководящими принципами лечения ХСН.

В-третьих, наличие когнитивных нарушений делает соблюдение режима приема препаратов более сложным и снижают эффективность лечения. Полифармация также увеличивает риск межлекарственных взаимодействий. Пациенты с ХСН, в среднем принимают восемь-десять препаратов со значительным риском развития побочных эффектов [12].

Игибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)

Данные группы занимают первое место в лечении ХСН с низкой фракцией выброса, что связано с большой доказательной базой снижения смертности и частоты госпитализаций при назначении этих препаратов. Целевые дозы препаратов для пожилых людей не установлены, но они должны быть соизмеримы с теми, которые использовались в РКИ. Рекомендуется начало терапии с низких доз с постепенным титрованием, под контролем показателей функции почек и уровня калия в сыворотке крови [11].

На основании мета-анализа, после 65 лет АРА могут быть использованы для лечения СНнФВ при непереносимости ИАПФ из-за таких побочных эффектов, как кашель и стрессовое недержание мочи, особенно у пожилых женщин. В то же время анализ подгрупп показал, что АРА могут быть назначены и первой линией терапии у пожилых больных [24]. При этом в исследовании ELITE II не было выявлено достоверных различий при лечении ингибиторами АПФ и АРА в отношении показателей общей смертности и частоты госпитализаций [22].

Новый препарат для лечения СНнФВ сакубитрил/валсартан, единственный в классе ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), в исследовании PARADIGM-HF показал значительное снижение смертности от всех причин по сравнению с эналаприлом. В это РКИ было включено 8442 пациента с симптоматической ХСН и фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$. Пациенты старше 65 лет и те, кому было более 75 лет, получали такие же преимущества от терапии АРНИ, как и молодые пациенты [17]. Однако следует помнить о том, что препарат вызывает гипотонию чаще, чем ИАПФ, и его назначение рекомендовано у пациентов с САД ≥ 100 мм рт.ст.

Бета-блокаторы

Доказано, что бета-адреноблокаторы улучшают выживаемость у больных с СНнФВ от 26% до 49% при добавлении к ИАПФ путем улучшения функции левого желудочка [10]. Но необходимо учитывать, что у пожилых пациентов из-за развития прогрессирующего фиброза проводящей ткани сердца, β -блокаторы могут способствовать повышению риска возникновения блокад. Также в литературе есть данные об ухудшении когнитивных функций у некоторых пациентов [18].

При этом данные о применении β -адреноблокаторов в пожилом возрасте ограничены. Свою эффективность и безопасность доказали четыре представителя данной группы: бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол, небивалол. Наибольшая доказательная база по лечению ХСН у пожилых больных получена у небивалола. В плацебо-контролируемом исследовании SENIORS, включившем 2128 пациентов 70 лет и старше (средний возраст 76 лет, 37% женщин), комбинированная конечная точка (смерть или госпитализация по сердечно-сосудистой причине) была зафиксирована значительно реже у пациентов, рандомизированных в группу небивалола. Его преимущества сохранились и при анализе группы пациентов старше 85 лет [3]. Рекомендуется назначение препаратов с минимальной дозы и постепенным титрованием в течение нескольких недель до целевого уровня под контролем пульса и артериального давления. Следует стремиться к рекомендуемой целевой дозе, но если это невозможно, то необходимо остановиться на максимально переносимой дозе.

Антагонисты альдостерона

Применение антагонистов альдостерона у пациентов с ХСН считается необходимым при ФВ $< 40\%$, так как приводит к достоверному снижению смертности и замедляет прогрессирование заболевания [2]. В гериатрической практике их можно применять в качестве самостоятельного диуретика, но чаще они используются в комбинации с другими мочегонными препаратами, что позволяет уменьшить их дозу. При назначении спиронолактона или эплеренона рекомендуется начинать с низких доз под контролем содержания уровня креатинина и калия в крови с интервалом 1, 4, 8 и 12 недель после начала лечения, а затем каждые 3-6 месяцев. Рекомендованные целевые дозы для пожилых пациентов чаще не более 25-50 мг/сут. Если уровень калия > 6 ммоль/л, а креатинина > 200 мкмоль/л, прием препаратов нужно прекратить.

Диуретики

При лечении сердечной недостаточности у пожилых людей можно использовать все группы диуретических препаратов, согласно клиническим рекомендациям. Они оказывают благоприятное действие на качество жизни у больных с застойными явлениями. В то же время необходимо помнить, что сопутствующие патологии (аденома предстательной железы, недержание мочи) могут существенно снижать эффективность диуретической терапии. Важное значение имеет мониторинг функции почек и электролитного баланса. В случае резистентного отека (при условии тщательного врачебного контроля) назначается адекватная диуретическая терапия с обязательным совместным применением иАПФ (АРА) или АРНИ плюс спиронолактона. При развитии поздней рефрактерности (спустя недели и месяцы постоянной диуретической терапии), которая связана с гипертрофией апикальных клеток почечных канальцев, рекомендуется периодически (один раз в 3-4 недели) производить смену активных диуретиков и их комбинации с иАПФ (АРА) или АРНИ. В этих случаях предпочтительно применение торасемида. Механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардальная пункции, парацентез) используются лишь по жизненным показаниям, в случаях неэффективности диуретической терапии [2].

Дигоксин

Последние годы широко обсуждалась зависимость эффективности дигоксина у пациентов с ХСН, в первую очередь, старших возрастных групп, от используемых доз препарата. В настоящее время считается, что больным с ХСН с низкой фракцией выброса как с фибрилляцией предсердий, так и с синусовым ритмом пожилого и старческого возраста, дигоксин в низких дозах может быть назначен по тем же показаниям, что и более молодым пациен-

Рекомендации по диагностическим исследованиям у амбулаторных больных с подозрением на СН

| Исследования, показанные всем больным | Класс | Уровень |
|--|-------|---------|
| Трансторакальная ЭхоКГ рекомендована для оценки структуры и функции сердца, в том числе диастолической функции (раздел 4.1.2) и ФВ ЛЖ; помогает диагностировать СН, определить дальнейший план лечения, контролировать его эффективность, оценивать прогноз | 1 | C |
| ЭКГ в 12 отведениях рекомендована для определения ритма сердца, ЧСС, ширины и формы комплекса QRS, а также выявления иных важных нарушений. ЭКГ помогает определить дальнейший план лечения и оценить прогноз. Нормальная ЭКГ практически исключает наличие систолической СН | 1 | C |
| <p>Определение биохимических показателей крови (натрия, калия, кальция, соотношения содержания мочевины в моче и крови, печеночных ферментов и билирубина, ферритина и расчет общей железосвязывающей емкости крови, расчет СКФ по содержанию креатинина в крови по формуле СКД-EPI), соотношения альбумин/креатинин в моче и оценка функции щитовидной железы показаны в следующих случаях:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Перед началом приема диуретиков, средств, подавляющих РААС, и антикоагулянтов, для контроля их безопасности • Выявление устранимых причин СН (например, гипокальциемии и дисфункции щитовидной железы) и сопутствующих заболеваний (например, дефицита железа) <ul style="list-style-type: none"> • Для определения прогноза | 1 | C |
| <p>Развернутый общий анализ крови рекомендован:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для выявления анемии, которая может давать сходные с СН симптомы и клинические признаки; кроме того, анемия может провоцировать усугубление СН <ul style="list-style-type: none"> • Для определения прогноза | 1 | C |
| <p>Измерение содержания натрийуретических гормонов (BNP или NT-proBNP) показано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для исключения альтернативной причины одышки (если уровень ниже значения, используемого для исключения СН-ее наличие крайне маловероятно) <ul style="list-style-type: none"> • Для определения прогноза | 2A | C |
| Рентгенография грудной клетки должна быть рассмотрена для того, чтобы выявить/исключить некоторые виды заболеваний легких, например, рак (не исключает астму/ХОБЛ/альвеолит). Она также может выявить застой/отек легких и более полезна у больных с предполагаемой острой СН | 2A | C |
| Исследования, показанные отдельным больным | | |
| МРТ рекомендована для оценки структуры и функции сердца, вычисления ФВ ЛЖ и детализации структуры миокарда, прежде всего в тех случаях, когда качество изображений при ЭхоКГ неудовлетворительно или же данные ЭхоКГ неубедительны или неполны, однако при этом следует учитывать ограничения и противопоказания метода | 1 | C |
| Коронарная ангиография рекомендована для оценки поражения коронарных артерий у больных со стенокардией напряжения, которым в дальнейшем может быть выполнена реваскуляризация миокарда | 1 | C |
| Оценка перфузии/ишемии миокарда (ЭхоКГ, МРТ, ОФЭКТ или ПЭТ) показана у больных ИБС, которым в дальнейшем может быть выполнена реваскуляризация миокарда | 2A | C |
| Катетеризация левых и правых отделов сердца рекомендована перед трансплантацией сердца или имплантацией устройства для длительного вспомогательного кровообращения с целью оценки функции левых и правых отделов сердца, а также легочного сосудистого сопротивления | 1 | C |
| <p>Проба с физической нагрузкой показана:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для выявления обратимой ишемии миокарда • Как часть обследования больного перед трансплантацией сердца или имплантацией устройства для длительного вспомогательного кровообращения <ul style="list-style-type: none"> • Для выбора рекомендаций по физической активности • Для определения прогноза | 2A | C |

там. Рекомендуемая доза 0,125 мг/сут. Но даже при такой дозе возможно появление таких симптомов, как анорексия, спутанность сознания, нарушение зрения. У пациентов старческого возраста и у хрупких пациентов концентрацию дигоксина в сыворотке стоит измерить через 2-4 недели, чтобы гарантировать, что уровень находится в терапевтическом диапазоне от 0,5 до 0,9 нг/мл [2, 3].

Ивабрадин

На сегодняшний день недостаточно доказательств по его эффективности у пожилых пациентов, но не исключается возможность улучшения качества жизни у больных с СНнФВ [3].

Фармакотерапия при ХСН с сохраненной фракцией выброса

На долю ХСН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) приходится около 10% случаев у пациентов < 65 лет, и более 50% у пациентов ≥ 75 лет [28]. Чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами и имеет сходную клиническую картину с сердечной недостаточностью с низкой и промежуточной фракцией выброса, при этом с более благоприятным долгосрочным прогнозом [15, 29].

Общие рекомендации по лечению СНсФВ не отличаются от руководства по терапии больных более молодого возраста. Главным и обязательным условием эффективного

предупреждения и лечения является выявление и коррекция всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолических расстройств, появлению

и прогрессированию СНсФВ. В первую очередь они направлены на лечение основного заболевания: артериальной гипертензии, ИБС, коррекция гликемии и т.д. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства улучшения выживаемости при использовании какого-либо специфического медикаментозного лечения у пожилых пациентов с СНсФВ.

С целью улучшения качества жизни рекомендуется назначать симптоматическую терапию. В отдельных исследованиях доказана эффективность ИАПФ, АРА, бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и других групп препаратов. [3, 14, 23].

Хирургическое лечение ХСН

Электрофизиологическое и хирургическое лечение пожилых людей с ХСН должно быть индивидуализировано с учетом сопутствующих заболеваний и функционального состояния. Сам по себе пожилой и старческий возраст не могут являться ограничивающим фактором при принятии решения о проведении операции. [2].

Заключение

Хроническая сердечная недостаточность является распространенным заболеванием среди людей пожилого и старческого возраста. Развитие ХСН у них связано не только с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, но и со структурно-функциональными изменениями органов вследствие старения организма. Основные отличия ведения пожилых пациентов с ХСН определяются мультиморбидностью и гериатрическим контекстом. Также важна оптимизация качества жизни и функционального состояния, что позволит пациентам длительно сохранять самостоятельность и независимость от окружающих.

Литература

1. Асанов Э. О., Дыба П. А., Осмак Е. Д Газообмен в легких у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы: влияние дыхательных тренировок с позитивным давлением на выдохе // Украинский пульмонологический журнал. - 2014. - № 3. - С. 64-67
2. В.Ю. Мареев, П.В. Фалин, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.А. Бегамбекова, Ю.Н. Беленков и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Сердечная Недостаточность. - 2017. - № 18 (1). - С3-40.
3. Орлова Я. А., Ткачёва О. Н., Арутюнов Г.П и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов // Кардиология. - 2018. - № 125. - С. 42-72
4. Фалин П. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. - 2016. - № 8. - С. 7-13.
5. Azad N, Kathiravelu A, Hebert P, et al. Sex differences in the etiology of heart failure. A Systematic Review. J Geriatr Cardiol 2011; 8: 15-23
6. Altaj Pirmohamed, Dalane W Kitzman, Mathew S Maurer. Heart failure in older adults: embracing complexity. J Geriatr Cardiol 2016; 13: 8-14.
7. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenbluth G, et al. Non cardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1226-1233.
8. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. Heart Failure Clinics. 2017;13(3):417-26.
9. Dodson JA, Truong TTN, Tonle VR, et al. Cognitive impairment in older adults with heart failure: prevalence, documentation, and impact on outcomes. Am J Med 2013; 126:120.
10. Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJL, et al. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Clinical implications and survival. Eur J Heart Fail 2007; 9: 280-286.
11. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet 2000; 355: 1575
12. Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, et al. Negative clinical outcomes associated with drug-related problems in heart failure (HF) outpatients: impact of a pharmacist in a multidisciplinary HF clinic. J of Card Fail 2011; 17: 217-223
13. Gheorghade M, Zannad F, Sopko G, et al. International working group on acute heart failure syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. Circulation 2005; 112: 3958-3968
14. Kotecha D on behalf Group B in HFC. Efficacy of beta-blockers in heart failure according to left ventricular ejection fraction An individual patient level analysis of double-blind randomised trials. ESC 2017.
15. Lazgarini V, Mentz RJ, Finzgat M, et al. Heart failure in elderly patients: distinctive features and unresolved issues. Eur J Heart Fail 2013; 15: 717-723
16. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics 2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2010; 121: 948-954.
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371(11):993-1004.

18. Moore AR, O'Keefe TO. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15: 15-28
19. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4):447-54
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieśkie B, Riley JP, Rosano GM, Ruschitzka F, Rutten FH van der MP, AFMDR. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016. 37:2129-200
21. Pirmohamed A, Kitzman DW, Maurer MS. Heart failure in older adults: embracing complexity. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2016;13(1):8-14.
22. Pitt B., Poole-P.A. Wilson, Segal R., et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355(9215):1582-7
23. Pfeffer M, Claggett B, Assmann S, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015; 131: 34-42.
24. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. for the CHARM investigators and committees. Effect of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-766..
25. Rich MW. Pharmacotherapy of heart failure in the elderly: adverse events *Heart Fail Rev* 2012; 17: 589-595
26. Rich MW. Geriatric Heart Failure: A Call for Papers. *Journal of Cardiac Failure*. 2016; 22(4):247-8.
27. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, Mant J. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015; 350-910
28. Stein GY, Kremer A, Shochat T, et al. The diversity of heart failure in a hospitalized population: the role of age. *J Card Fail* 2012; 18: 645-653
29. Upadhyaya B, Taffet G, Cheng C, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 83: 73-87
30. Yancy et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2017;136:137-161

Теоретические основы статистического исследования состояния здоровья населения Российской Федерации

И.Л. Кляритская, В.И. Колесник

Theoretical bases of statistical study of the health condition of the population of the Russian Federation

I.L. Kliaritskaia, V.I. Kolesnik

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

Ключевые слова: статистическое исследование, медицинская статистика здоровье населения, система здравоохранения, информационное обеспечение.

Резюме

Теоретические основы статистического исследования состояния здоровья населения Российской Федерации

И.Л. Кляритская, В.И. Колесник

Целью работы является изучение основных теоретических аспектов статистического исследования состояния здоровья населения Российской Федерации на основе совершенствования информационного обеспечения отрасли здравоохранения в период реформирования.

В ходе выполнения исследования научно обосновано необходимость совершенствования статистического исследования состояния здоровья населения Российской Федерации. Установлено, что в настоящее время недостаточно изучена проблема реализации новых методов информационной поддержки принятия управленческих решений, которые должны обеспечить эффективное реформирование системы здравоохранения и создать условия для улучшения качества оперативного управления, обоснованного планирования медицинской помощи и увеличения эффективности использования ресурсов системы.

Доказано, что качественное использование информационных ресурсов как для проведения статистического анализа, так и для принятия эффективных управленческих решений на сегодня является одной из важнейших и самых сложных задач медицинской статистики.

Выводы. Реформирование отрасли здравоохранения невозможно без совершенствования всех ее составляющих систем, и, в частности, медицинской статистики и должно выполняться в двух направлениях: первое – перестройка структуры и ресурсов службы медицинской статистики, второе

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

Колесник Валентина Илиодоровна – доктор экономических наук, профессор, профессор кафедры государственного управления в сфере охраны здоровья Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: viz27@bk.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

– актуализация учетной и отчетной документации в свете дальнейшего совершенствования и развития технологических процессов в стране и функционирования учреждений здравоохранения в системе ОМС.

Ключевые слова: статистическое исследование, медицинская статистика, здоровье населения, система здравоохранения, информационное обеспечение.

Abstract

Theoretical bases of statistical study of the health condition of the population of the Russian Federation

I.L. Klieritskaia, V.I. Kolesnik

The aim of the work is to study the basic theoretical aspects of a statistical study of the health status of the population of the Russian Federation based on improving information support for the healthcare industry during the reform period

In the course of the study, the need for improving the statistical study of the health status of the population of the Russian Federation is scientifically substantiated. It has been established that the problem of implementing new methods of information support for managerial decision-making, which should ensure effective reform of the healthcare system and create conditions for improving the quality of operational management, sound planning of medical care and increasing the efficiency of the use of system resources, has not been sufficiently studied.

It is proved that the high-quality use of information resources both for conducting statistical analysis and for making effective management decisions is today one of the most important and most complex tasks of medical statistics.

Summary. Reforming the healthcare industry is impossible without improving all of its constituent systems, and, in particular, medical statistics, and should be carried out in two directions: the first is the restructuring of the structure and resources of the medical statistics service, the second is the updating of accounting and reporting documents in the light of further improvement and development of technological processes in the country and the functioning of health facilities in the compulsory health insurance system.

Key words: statistical research, medical statistics, public health, healthcare system, information support.

Введение

В условиях реформирования системы здравоохранения органы управления отраслью, как никогда, нуждаются в получении качественной, достоверной и своевременной информации о состоянии здоровья населения и работы лечебно-профилактических учреждений. Неоспорим тот факт, что от качества сбора, хранения и обработки информации зависит правильность принятия управленческого решения на разных уровнях управления. Реализация новых методов информационной поддержки принятия управленческих решений должна обеспечить эффективное реформирование системы здравоохранения и создать условия для улучшения качества оперативного управления, обоснованного планирования медицинской помощи и увеличения эффективности использования ресурсов системы [1, 2].

Реформирование службы медицинской статистики необходимо рассматривать только в контексте реформирования всей системы здравоохранения. На современном этапе развития здравоохранения актуальность изучения и практического использования медицинской статистики еще более возрастает. При этом нужно учитывать, как минимум, три аспекта:

- развитие доказательной медицины, основанной на использовании достоверных результатов, получаемых в клинической практике;

- теоретическая разработка и практическое использование новых, более глубоких и специализированных методов статистического анализа;

- развитие информационной техники и программного обеспечения для автоматизированного статистического анализа, в т.ч. медицинских данных.

Актуальность темы определяется потребностью совершенствования медицинской статистики в период реформирования здравоохранения.

Цель работы

Целью работы является изучение основных теоретических аспектов статистического исследования состояния здоровья населения Российской Федерации на основе совершенствования информационного обеспечения отрасли здравоохранения в период реформирования.

Результаты. Социально-экономическая перестройка, которая происходит в последние годы в отрасли здравоохранения, внедрение рыночных методов управления сопровождаются появлением новых стратегий и соответствующих организационных форм на местах.

Основными направлениями деятельности медицинской статистики является разработка специальных методов исследования массовых процессов

и явлений в медицине и здравоохранении; выявление наиболее существенных закономерностей и тенденций здоровья населения в целом и в различных группах (возрастных, половых, профессиональных и др.) во взаимосвязи с конкретными условиями и образом жизни; изучение и оценка состояния и динамики развития сети, деятельности учреждений здравоохранения и медицинских кадров. Статистика в медицине и здравоохранении основана на применении следующих методов: выборочное медико-статистическое исследование, в результате которого представляются выборочные данные; сводка и группировка материалов наблюдения; математико-статистический анализ, в ходе которого оцениваются связи между явлениями, динамика происходящего, сравниваются различные значимые основания; статистическое наблюдение (в том числе, организация и планирование) [3].

Особенности медицинской статистики следующие: показатели медицинской статистики тесно связаны с выполнением управленческих функций по всем вопросам работы медицинской организации; статистическая информационная база отражает положение дел в практическом здравоохранении и отражает имеющиеся недостатки, обеспечивает возможность определения путей развития отрасли [4].

С целью повышения роли медицинской статистики в улучшении управления здравоохранением и перехода на международную систему учета необходимо завершение системного ее реформирования. Для достижения этой цели целесообразно:

- усовершенствовать систему статистических показателей, которая адекватно отражает результаты деятельности учреждений здравоохранения и их экономическую характеристику;
- создать на этой основе медико-статистическую информационную базу;
- пересмотреть существующие технологии фор-

мирования государственных и отраслевых медицинских информационных ресурсов;

- укрепить материально-техническую базу структурных подразделений медицинской статистики;
- усовершенствовать систему подготовки и переподготовки кадров для службы медицинской статистики;
- наладить международное сотрудничество в области методологии и практики медицинской статистики, включая обмен опытом;
- реализовать Программу перехода к общепринятым в международной практике методам сбора, обработки, анализа и распространения медико-статистической информации;
- создать медико-статистическую систему, адаптированную к особенностям рыночных отношений в здравоохранении, к гибкому и чувствительному восприятию изменений в международных методологиях и стандартах [5].

Всю совокупность показателей статистики здравоохранения можно сгруппировать по направлению исследования и по признаку потребности пользователей (рис.1):

Система мероприятий направлена на совершенствование всех этапов медико-статистических наблюдений, начиная с отбора показателей, методов сбора отчетной информации, ее обработки, анализа и распространения. Акцент в проведении статистических разработок должен учитывать актуальные стороны процессов в здравоохранении и их региональные особенности. Информационная потребность в показателях, характеризующих состояние и развитие системы здравоохранения, является приоритетной. При этом, количественное значение основных показателей системы, результаты работы государственных программ по улучшению системы здравоохранения должны определяться только на основании анализа результатов проводимых

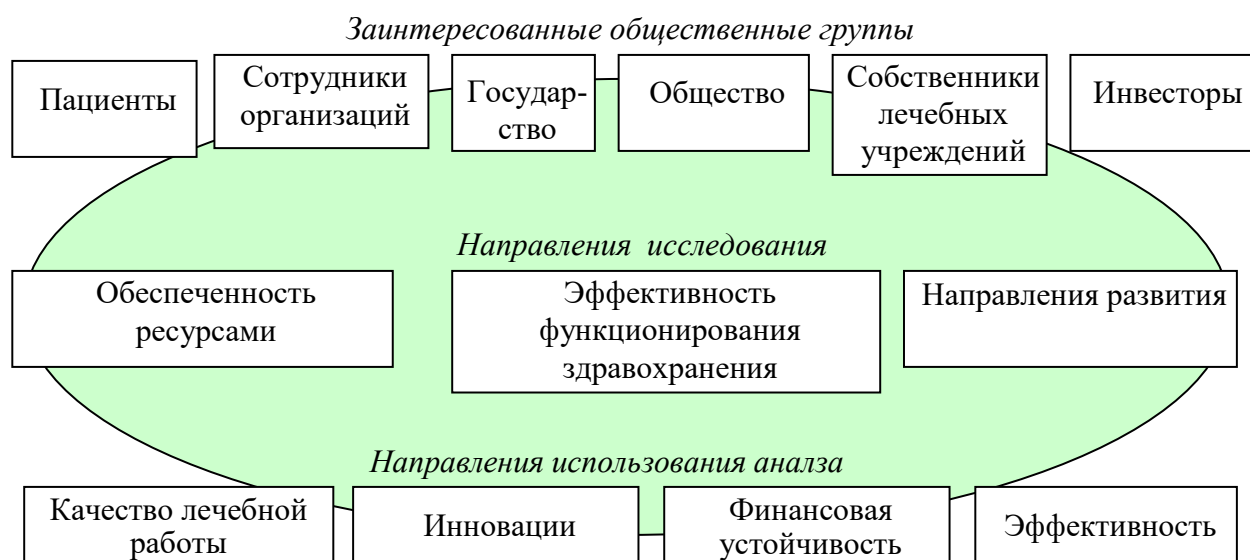


Рис. 1. Признаки группировки системы показателей статистического анализа рынка медицинских услуг

мониторингов. С помощью таких мониторингов создается методология определения потребности населения в объемах медицинской помощи, в количестве амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждениях. Систему показателей состояния здоровья можно определить как совокупность взаимосвязанных статистических показателей, расположенных в определенной логической последовательности и характеризующих состояние и развитие исследуемого явления [6]. При построении системы показателей статистики здравоохранения используется системный подход, который определяет следующие основные методологические принципы:

Принцип развития. Структура системы показателей должна соответствовать особенностям развития отрасли здравоохранения в субъектах РФ.

Принцип сбалансированности. Этот принцип проявляется в том, что исследуемые процессы обеспечены необходимым объемом информации.

При этом базу первичных показателей статистики здравоохранения целесообразно сгруппировать следующим образом:

1. Показатели здоровья (заболеваемости) и продолжительность жизни:

- распространенность заболеваемости (болезненность) – вычисляется аналогично коэффициенту заболеваемости, но по отдельным видам заболеваний;
- частота впервые выявленных во время медицинского осмотра заболеваний;
- структура заболеваний;
- продолжительность заболевания.

2. Показатели состояния медицинского обслуживания и использования медицинских учреждений:

- посещения населением медицинских учреждений;
- использование различных видов услуг системы здравоохранения;
- количество посещений в расчете на одного врача;
- численность лиц, прошедших вакцинацию в расчете на 1000 человек населения;
- количество посещений амбулаторий.

3. Показатели средств медицинского обслуживания:

- количество врачей различных специальностей на 10 тыс. человек населения;
- количество младшего медицинского персонала в расчете на 10 тыс. человек населения;
- вместимость медицинских учреждений (число больничных коек на 1000 человек населения).

4. Доходы и расходы, связанные с медицинским обслуживанием:

- доля ВВП, направленная на охрану здоровья;
- уровень и индекс государственных расходов на медицинское обслуживание в текущих и постоянных ценах;
- уровень и индекс частных расходов на медицинское обслуживание в текущих и постоянных це-

нах;

- общие и среднедушевые потребительские расходы на здравоохранение.

Одной из составляющих программных мероприятий является изменение порядка сбора и обработки статистической информации с переходом к не сплошным методам наблюдения; оптимизации периодичности ее представления; использование специальных мониторингов, переписей и опросов по самым актуальным проблемам. Необходимо унифицировать статистическую отчетность в здравоохранении независимо от форм собственности и хозяйствования. Интегрированная информационная медико-статистическая база будет обеспечивать комплексную оценку состояния здравоохранения. В связи с этим к основным задачам медицинской статистики можно отнести:

- установление уровня здоровья населения, показателя заболеваемости и инвалидности;
- установления факторов, определяющих особенности физического состояния и развития населения;
- анализ системы показателей, характеризующих сеть и структуру медицинских организаций;
- оценка обеспеченности кадрами лечебно-профилактических учреждений;
- мониторинг выполнения мероприятий, направленных на оценивание эффективности функционирования лечебно-профилактических учреждений;
- анализ материалов научных исследований в области новейших статистических технологий по проведению статистических работ [7].

В соответствии с целями управления отраслью, предполагается создание такой системы статистических показателей, агрегирование отдельных элементов которой позволило бы охарактеризовать состояние и динамику развития системы здравоохранения в регионе. Основными этапами этого процесса должно быть: учет показателей в рамках первичной учетной документации на микроуровне, подготовка информации для ответов на вопросы программы наблюдения, все значения показателей за наблюдаемым объектом.

В связи с тем, что системы региональных медицинских статистических показателей входят в общую методологическую структуру государственной статистики, они должны широко использоваться как инструмент государственного регулирования, при условии наполнения их конкретными данными. В условиях командно-административных методов хозяйствования система статистики строилась «сверху вниз» и обеспечивала информационные интересы федеральных органов власти. При этом, на уровне субъектов РФ наполняемость системы социально-экономических показателей определялась потребностями централизованного государственного управления.

На каждом уровне системы показателей формируются блоки показателей, подлежащих обобщению;

нию на уровне государства, а также блок данных, необходимость разработки которых определяется потребностями собственно регионального управления. Вследствие расширения полномочий органов местного самоуправления и повышения самостоятельности субъектов федерации, федеральные органы исполнительной власти испытывают все меньшую потребность в детальной статистической информации о регионах, что приводит к интеграции форм статистического наблюдения. Для нужд регионов, наоборот, нужна расширенная система показателей и более детальные показатели форм статистических наблюдений [8].

Система показателей региональной статистики здравоохранения эффективности должна:

- основываться на единой для всех методической основе;
- использовать имеющуюся статистическую информацию;
- охватывать обобщающие и частные показатели эффективности деятельности в регионе [3].

Важным этапом построения системы показателей является их агрегация, то есть объединение, увеличение показателя по определенному признаку. Агрегатный принцип построения системы показателей заключается в том, что состав этих показателей не является постоянным, он может формироваться в соответствии с потребностями пользователей и определяться необходимостью выполнения управленческих функций. Но имеется целый ряд проблем. Так, существует проблема фрагментарности отображения в аналитических исследованиях результатов статистических расчетов. Такая ситуация обусловлена отсутствием системного подхода к использованию данных всех форм отчетности, показатели которых характеризуют состояние и развитие отрасли здравоохранения [6].

С целью решения вышеуказанных проблем необходимо:

- обеспечение комплексного статистического исследования рынка медицинских услуг и его основных составляющих;
- соблюдение единого подхода к формированию информационной базы на разных уровнях управления отраслью;
- четкое определение круга проблемных вопросов, касающихся различных сторон деятельности медицинских организаций и формирования баз данных возможных управленческих решений;
- совершенствование системы организационно-обеспечения статистического анализа рынка медицинских услуг.

Также отметим, что использование данных государственной отчетности является основным, но не единственным источником информации о состоянии общественного здоровья. Одновременно с официальной отчетностью должна использоваться также информация специально-организованных статистических наблюдений. Развитие статистики здравоохранения требует распространения прак-

тики их применения. Возникает необходимость создания целостной стратегии организации и проведения таких наблюдений, которые бы давали возможность учесть различные аспекты состояния и развития субъектов рынка медицинских услуг и на этой основе разрабатывать стратегию управления на микро- и макроуровне.

Итак, из приведенного выше можем сделать вывод, что существующее положение информационного обеспечения в отрасли здравоохранения позволяет проводить всесторонний статистический анализ развития здравоохранения, но, к сожалению, такая информация комплексно не применяется в аналитических расчетах. Решению этой проблемы способствовало бы более широкое внедрения в практику статистического учета проведение различных типов дополнительных статистических мониторингов. Именно потому качественное использование информационных ресурсов, как для проведения статистического анализа, так и для принятия эффективных управленческих решений на сегодня является одной из важнейших и самих сложных задач медицинской статистики.

Статистические данные о состоянии общественного здоровья в регионе получают из следующих источников:

- государственная статистическая отчетность организаций;
- выборочные обследования организаций;
- региональные статистические наблюдения.

В связи с тем, что существует проблема гармонизации статистических и административных данных, необходимо активизировать работу по взаимодействию информационных систем органов государственной статистики и других источников с целью эффективного использования информационных ресурсов. Поэтому целесообразно ввести следующие мероприятия:

- выполнение программно-технологических работ для актуализации ведомственных баз данных;
- разработка единых методологических подходов к формированию показателей государственных, региональных ведомственных обследований;
- создание новых схем координации по формированию блоков информации и порядок ее использования.

Необходимо отметить, что существующий уровень обеспеченности, оперативность и полнота информации не соответствует современным требованиям к управлению регионом. С этой точки зрения анализ обеспеченности информацией руководителей муниципальных образований представляет значительный интерес. Другими словами, одной из основных задач в совершенствовании управления территориями является создание структурированной информационной базы [4, 8].

При этом возникает необходимость построить информационную модель, которая позволяла бы оценить возможности статистической информационной системы при выработке управленческих

решений по определенной территории и могла бы дать количественную оценку существующего информационного ресурса.

Оценка обеспеченности информацией органов управления муниципальных образований основывается на изучении нескольких параметров:

- уровня обеспеченности информацией (X);
- оперативности информации (Y)
- полноты информации (Z).

Первый параметр (X) характеризуется отношением имеющихся показателей информационной статистической базы к необходимому их количеству для обеспечения выполнения отдельных функций управления. Оперативность информации (Y) рассчитывается как отношение количества показателей, которые можно использовать на установленную дату к требуемой величине информационной базы, показатели которой должны быть задействованы в подготовке управленческих решений. Изучение третьего параметра – полноты информации (Z) – основывается на сопоставлении величины имеющейся статистической базы и необходимого информационного ресурса для осуществления функций управления.

Вопросы на пересечении граф и строк матрицы формулируются так: насколько обеспечивается статистической информацией, характеризующей определенный блок данных (с учетом их оперативности и полноты), принятие решений по определенным направлениям управленческой деятельности? То есть эксперт должен ответить, достаточно ли имеющейся информации для принятия определенного управленческого решения. Таким образом, в итоговой таблице по получаем 6 граф (n) – десять групп показателей и 4 строки (m) – пять направлений управленческой деятельности. То есть 24 графоклетки содержат три уровня оценки обеспеченности информацией.

Исходя из этого, можно построить три матрицы сводных параметров. Для первого уровня (X, уровень обеспеченности) матрица имеет следующий вид:

$$\begin{bmatrix} X_{11} & X_{12} & \dots & X_{1n} \\ X_{21} & X_{22} & \dots & X_{2n} \\ & & \cdot & \\ & & \cdot & \\ & & \cdot & \\ X_{m1} & X_{m3} & \dots & X_{mn} \end{bmatrix}$$

Аналогично строится матрица для уровня Y (оперативность информации) и Z (полнота информации).

Для обобщения информации по отрасли в разрезе всех направлений управленческой деятельности используем формулу 1 (арифметической средней):

Предложенная нами методика рассматривает основные подходы к решению этой проблемы и содержит вариант практической реализации задачи

$$\overline{SD}_{b1} = \frac{\sum_{k=1}^K X_{mn}^k}{K}$$

Формула 1

по оценке уровня обеспеченности информацией органов управления отраслью здравоохранения в регионе.

Выводы

Одним из путей совершенствования медицинской статистики является переход на персонализированный учет медицинской помощи, что соответствует современной методологии, обеспечивающей системный подход к реализации задач управления. Оценка деятельности системы здравоохранения должна проводиться на основании данных медицинских организаций всех форм собственности и ведомственной принадлежности. Реформирование отрасли здравоохранения невозможно без совершенствования всех ее составляющих систем, и, в частности, медицинской статистики, и должно выполняться в двух направлениях: первое – перестройка структуры и ресурсов службы медицинской статистики, второе – актуализация учетной и отчетной документации в свете дальнейшего совершенствования и развития технологических процессов в стране и функционирования учреждений здравоохранения в системе ОМС.

Литература

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (последняя редакция) / [Электронный ресурс] // СПСКонсультантПлюс. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 15.03.2000).
2. Федеральный закон от 29 июля 2017 г. № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» / [Электронный ресурс] // ГАРАНТ.РУ URL: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1126336/#ixzz4wVnaT2i> (дата обращения: 28.02.2020).
3. Федеральный закон от 29.11.2007 г. № 282-ФЗ «Об официальном статистическом учете и системе государственной статистики в Российской Федерации» (в ред. Федерального закона от 19.10.2011 № 285-ФЗ).
4. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 598 / [Электронный ресурс «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»] // СПС КонсультантПлюс. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129345/ (дата обращения: 11.03.202-).
5. Приказ Росстата от 25.01.2017 № 36 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере обязательного медицинского страхования» / [Электронный ресурс] // СПС КонсультантПлюс. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_211996/
6. Золотов, П. А. О некоторых организационно-методических аспектах организации статистических исследований в области здравоохранения [Текст] // П. А. Золотов // Главный врач. – 2017. – № 4. – С. 64-66.
7. Критерии оценки качества официальной статистической информации // Медицинская статистика и оргметодическая работа в учреждениях здравоохранения -2019.-№9.-С.26-38.
8. Мячин, А. А. Российская информационная система для учета, контроля и документирования оборота инструментария в ЛПУ в соответствии с требованиями ГОСТ ISO 13485-2011 [Текст] / А. А. Мячин // Ремедиум Приволжье. – 2017. – № 4. – С. 34.

Прогностический анализ факторов, влияющих на исход инициального курса антисекреторной терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа

И.Л. Кляритская, Е.В. Семенихина, В.В. Кривой, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко

Prognostic analysis of factors affecting the outcome of the initial course of antisecretory therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and obesity against the background of type 2 diabetes

I.L. Kliaritskaia, E.V. Semenikhina, V.V. Krivoy, E.O. Shelikhova, Y.A. Moshko

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

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет 2 тип, ожирение, факторы-предикторы, антисекреторная терапия

Резюме

Прогностический анализ факторов, влияющих на исход инициального курса антисекреторной терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа

И.Л. Кляритская, Е.В. Семенихина, В.В. Кривой, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко

Введение: Несмотря на широкое использование высокоинформативных методов исследования, выявляется высокая частота неэффективности стандартной антисекреторной терапии, вследствие недостаточной изученности факторов, влияющих на терапию ингибиторами протонной помпы.

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

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

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

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

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

Цель исследования: выявить возможные факторы неэффективности инициального курса анти-секреторной терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа.

Материал и методы: Через 12 недель, по результатам проведенной медикаментозной терапии не у всех пациентов был получен полный ответ, поэтому, для определения показателей-предикторов и поиска зависимости неблагоприятного исхода применили множественный регрессионный анализ.

Результаты: При сочетании 3 факторов таких как, число рефлюксов с $\text{pH} < 4$, экспозиция болюса на 15 см, давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС) процент неэффективности терапии составляет 43%, $p < 0,07$. При сочетании 4 факторов: число рефлюксов с $\text{pH} < 4$, экспозиция болюса на 15 см, давление покоя НПС, суммарное расслабление – 56%, при $p < 0,00021$, однако при сочетании таких факторов как, число рефлюксов с $\text{pH} < 4$, давление покоя НПС, суммарное расслабление и результаты опросника GERD-Q процент неэффективности резко возрастает и достигает 92%, при $p < 0,0000$. Было установлено, что при сочетании 5 факторов: число рефлюксов с $\text{pH} < 4$, экспозиция болюса на 15 см, давление покоя НПС, суммарное расслабление и результаты опросника GERD-Q неэффективность терапии составляет 93%, при $p < 0,0000$.

Выводы: Выявление, как минимум, 3 факторов риска неполного ответа на стандартную антисекреторную терапию на этапе скрининга, у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа ведет к снижению эффективности инициального курса терапии, что требует назначения длительной терапии на срок 24 недели и более.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет 2 тип, ожирение, факторы-предикторы, антисекреторная терапия

Abstract

Prognostic analysis of factors affecting the outcome of the initial course of antisecretory therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and obesity against the background of type 2 diabetes

I.L. Kliaritskaia, E.V. Semenikhina, V.V. Krivoy, E.O. Shelikhova, YA. Moshko

Introduction: Despite the widespread use of highly informative research methods, a high frequency of ineffectiveness of standard antisecretory therapy is revealed, due to insufficient knowledge of the factors affecting therapy with proton pump inhibitors.

The purpose of the study: to identify possible factors of inefficiency of the initial course of antisecretory therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and obesity against the background of type 2 diabetes.

Material and methods: after 12 weeks, according to the results of drug therapy, not all patients received a complete response, so multiple regression analysis was used to determine predictor indicators and search for the dependence of an adverse outcome.

Results: when 3 factors are combined, such as the number of refluxes with a $\text{pH} < 4$, the bolus exposure at 15 cm, the resting pressure of the NPS, the percentage of ineffective therapy is 43%, $p < 0.07$. When 4 factors are combined: the number of refluxes with $\text{pH} < 4$, bolus exposure by 15 cm, rest pressure of the NPS, total relaxation-56%, at $p < 0.00021$, but when combined with such factors as the number of refluxes with $\text{pH} < 4$, rest pressure of the NPS, total relaxation and the results of the GERD-Q questionnaire, the percentage of inefficiency increases sharply and reaches 92%, at $p < 0.0000$. It was found that when combined with 5 factors: the number of refluxes with $\text{pH} < 4$, bolus exposure by 15 cm, resting pressure of the NPS, total relaxation and the results of the GERD-Q questionnaire, the inefficiency of therapy is 93%, at $p < 0.0000$.

Conclusions: if at least 3 risk factors are identified for an incomplete response to standard antisecretory therapy at the screening stage, in patients with gastroesophageal reflux disease and obesity against the background of type 2 diabetes, it leads to a decrease in the effectiveness of the initial course of therapy, which requires the appointment of long-term therapy for a period of 24 weeks or more.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, predictor factors, antisecretory therapy

Введение

На сегодняшний день гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является самым распространенным и опасным заболеванием пищевода [1], которое значительно влияет на качество жизни пациентов и приводит к большим издержкам в систе-

ме здравоохранения во всем мире [2-4].

Согласно определению Монреальского консенсуса [5], ГЭРБ характеризуется рефлюксом содержимого желудка в пищевод, возникающим вследствие преходящих релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (НПС), вызывающим симптомы изжоги,

реургитации и проявляющимся пищеводными или экстра-пищеводными синдромами и/или такими изменениями, как эрозивный эзофагит.

Наиболее распространенными и значимыми факторами риска развития ГЭРБ являются: возраст, гендерные особенности, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), увеличение индекса массы тела (ИМТ) и/или ожирение, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), генетические, популяционные факторы, употребление алкоголя и табакокурение, прием лекарственных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера или оказывающих прямое раздражающее действие на слизистую оболочку пищевода, и алиментарные факторы [6-11].

Часто в клинических исследованиях наблюдается ассоциация возраста и распространенности ГЭРБ, которая приводит к развитию более тяжелых форм эзофагита у пациентов пожилого возраста. В данном случае, ведущим фактором считается нарушение моторики пищевода. Однако, не меньшее значение придается возникновению грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, которая значительно чаще диагностируется в этой группе пациентов, имеющей не только тенденцию к увеличению средних размеров с возрастом [12], но и коррелирующей с тяжестью эзофагита [13]. В свою очередь, на выраженность ГПОД в пожилом возрасте, могут оказывать влияние изменения осанки, которые приводят к развитию грудного кифоза на фоне вторичного остеопороза [14].

Независимыми модифицирующими факторами риска развития ГЭРБ является избыточная масса тела и ожирение, вследствие повышения градиента нижнего пищеводного сфинктера, внутрибрюшного давления, возникновения ГПОД [15-23].

Отмечается закономерная тенденция – с увеличением распространенности ожирения увеличивается частота развития соматических заболеваний, связанных с массой тела, в частности, сахарного диабета (СД) 2 типа, атеросклероза, сердечно-сосудистой недостаточности и другие [24-29].

Hampeh, H. и соавторы в проведенном в 2005 году мета-анализе выявили тесную взаимосвязь избыточной массы тела и ожирения с симптомами ГЭРБ: с ОШ симптомов ГЭРБ с избыточной массой тела (1,43; 95%), ДИ (1,158-2,677), у пациентов с ожирением ОШ (1,94; 95%) ДИ (1,468-2,566). У пациентов с избыточной массой тела ОШ и наличием рефлюкс-эзофагита (1,76; 95%) ДИ (1,156-2,677), аденокарциномы пищевода (1,52; 95%) ДИ (1,147-2,009). Было отмечено, что у пациентов с ожирением ОШ развития аденокарциномы пищевода было еще выше (2,78; 95%) ДИ (1,850-4,164) [28].

Mathus-E.M. Vliegen и соавт., 2002, в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), выявили, что при снижении массы тела происходит сокращение длительности периода с внутрипищеводным рН менее 4 (от 5,60% до 3,72%, $p < 0,05$), установлена тесная корреляционная связь между

уменьшением окружности талии и продолжительностью кислого рефлюкса ($r=0,78$; $p=0,0001$) [19].

Но, несмотря на широкое использование высокоинформативных методов исследования, выявляется высокая частота неэффективности стандартной антисекреторной терапии, вследствие недостаточной изученности факторов, влияющих на терапию ингибиторами протонной помпы.

Цель исследования

Выявить возможные факторы неэффективности инициального курса антисекреторной терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа.

Материал и методы исследования

В ходе проведения исследования обследовано 180 пациентов с ГЭРБ, из них рандомизировано 122 пациента: 1 группа – ГЭРБ и ожирение на фоне СД 2 типа ($n=62$), 2 группа – ГЭРБ и СД 2 типа ($n=20$), 3 группа – ГЭРБ ($n=20$), 4 группа – ГЭРБ и избыточная масса тела/ожирение ($n=20$). Исследуемые группы были сопоставимы между собой и не имели достоверных различий по полу и возрасту ($p > 0,05$).

По результатам проведенной медикаментозной терапии у 27 (43,5%) пациентов 1-ой группы (ГЭРБ+ожирение+СД2 тип), 3 (15,0%) пациентов 2-ой группы (ГЭРБ+СД 2 тип), 4 (20,0%) пациентов 3-ей группы (ГЭРБ) и у 4 (20,0%) пациентов 4-ой группы (ГЭРБ+ожирение) была отмечена недостаточная эффективность стандартной антисекреторной терапии по истечении 12 недель. На основании проведенных клинико-инструментальных методов исследования провели анализ неэффективности антисекреторной терапии. Для определения показателей-предикторов и поиска зависимости неблагоприятного исхода применялся множественный регрессионный анализ.

Результаты исследования

При проведении сравнительного анализа исхода терапии у пациентов с ГЭРБ и ожирением на фоне СД 2 типа использовали многофакторный регрессионный анализ. С помощью этого метода можно выявить факторы-предикторы, которые оказывают значимое влияние на эффективность стандартной антисекреторной терапии.

Для каждого фактора-предиктора выстраивается уравнение регрессии, регрессионный коэффициент уравнения и уровень значимости. Для оценки эффективности терапии представляли значения от 0 до 1, что означало, что чем больше значение показателя отличается от 0, тем менее эффективна терапия.

Было исследовано влияние показателя «Число рефлюксов с рН <4» на эффективность терапии.

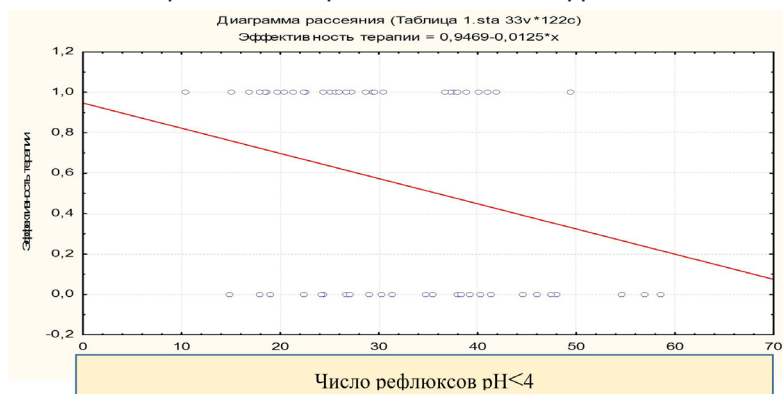


Рис. 1 Зависимость эффекта терапии от показателя «Число рефлюксов с pH < 4» у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа

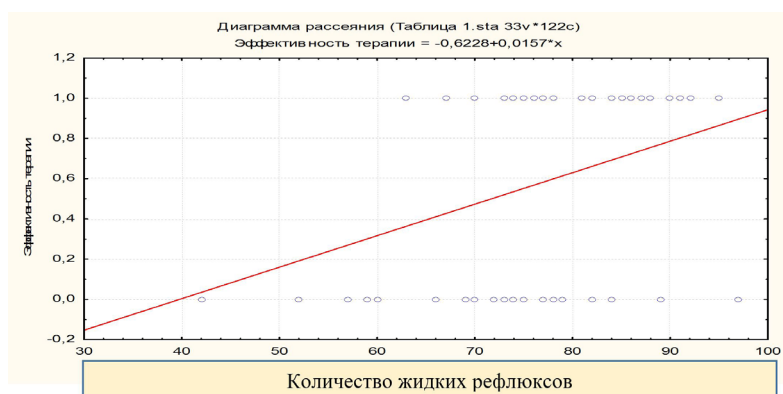


Рис. 2 Зависимость эффекта терапии от показателя «Количество жидких рефлюксов» у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа

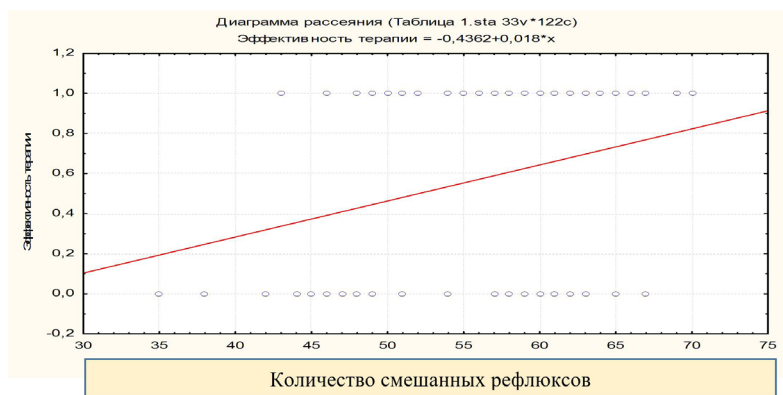


Рис. 3 Зависимость эффекта терапии от показателя «Количество жидких рефлюксов» у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа

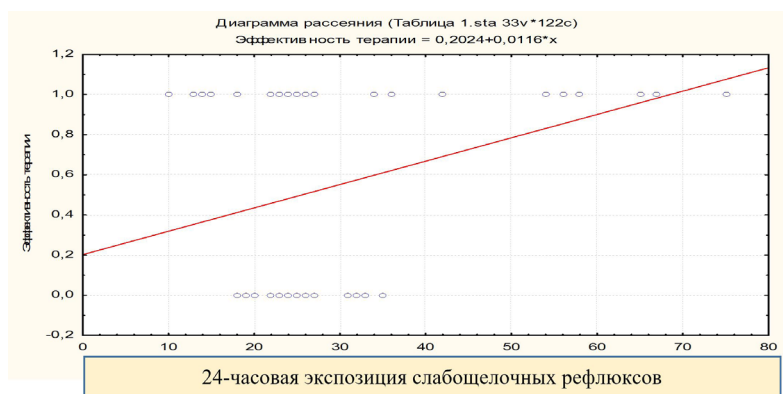


Рис. 4 Зависимость эффекта терапии от показателя «24-часовая экспозиция слабощелочных рефлюксов» у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа

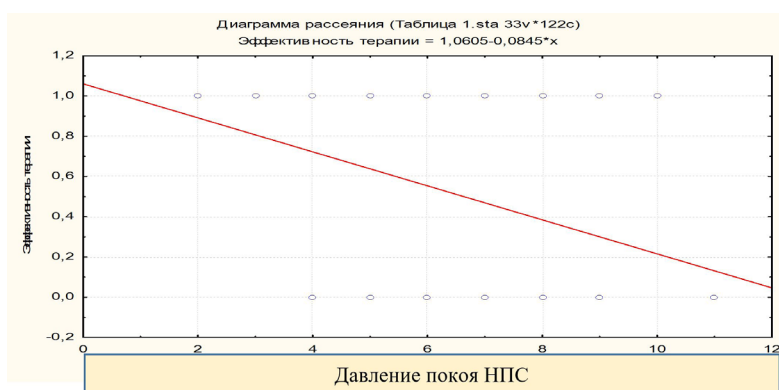


Рис. 5 Зависимость эффекта терапии от показателя «Давление покоя НПС» у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа

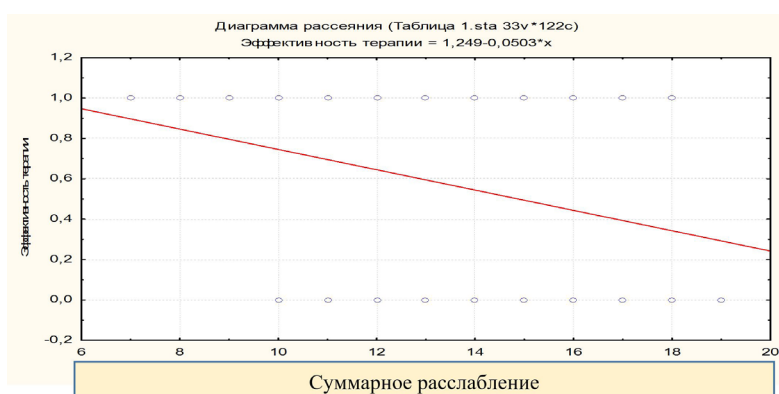


Рис. 6 Зависимость эффекта терапии от показателя «Суммарное расслабление» у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа

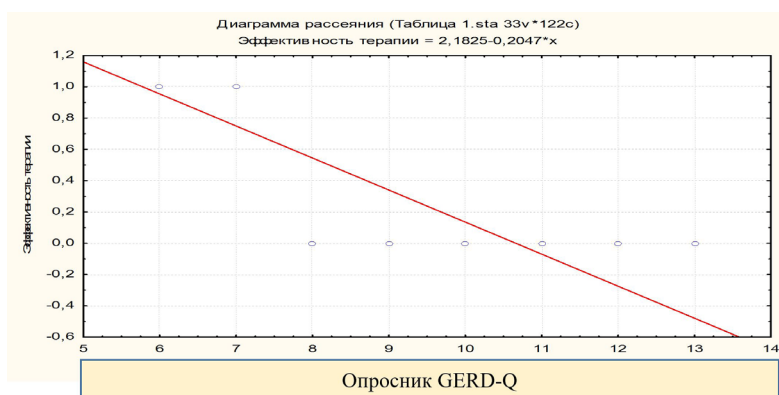


Рис. 7 Зависимость эффекта терапии от показателя «GERD-Q» у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа

Коэффициент детерминации составляет 0,283806, $p < 0,02$ (рисунок 1). На рисунке 1 видно, что чем больше количество рефлюксов с $pH < 4$, тем менее эффективна терапия. При наличии такого фактора риска в 28% случаев терапия окажется неэффективной.

Показатель «Количество жидких рефлюксов»: коэффициент детерминации составляет 0,324051, $p < 0,01$ (рисунок 2). «Количество жидких рефлюксов» на 32% оказывает влияние на исход антисекреторной терапии.

Показатель «Количество смешанных рефлюксов»: коэффициент детерминации составляет 0,287394, $p < 0,02$ (рисунок 3). «Количество смешан-

ных рефлюксов» на 28% оказывает влияние на исход антисекреторной терапии.

Показатель «24-часовая экспозиция слабощелочных рефлюксов»: коэффициент детерминации составляет 0,337363, $p < 0,007$ (рисунок 4). Этот показатель на 33% оказывает влияние на исход антисекреторной терапии.

Показатель «Давление покоя НПС»: коэффициент детерминации составляет 0,311291, $p < 0,01$ (рисунок 5). Давление покоя НПС на 31% оказывает влияние на исход антисекреторной терапии.

Показатель «Суммарное расслабление»: коэффициент детерминации составляет 0,262649, $p < 0,03$

Литература

(рисунок 6). «Суммарное расслабление» на 28% оказывает влияние на исход антисекреторной терапии.

Показатель «Опросник GERD-Q»: коэффициент детерминации составляет 0,879676, $p < 0,000001$ (рисунок 7). Опросник GERD-Q на 88% оказывает значимое влияние на исход антисекреторной терапии.

В ходе проведенного анализа можно увидеть, что процентная составляющая каждого фактора по отдельности составляет около 30%, поэтому мы не можем говорить о том, что эти факторы являются предикторами неэффективной терапии.

Однако, при проведении многофакторного анализа выявили значимые факторы неэффективности стандартной антисекреторной терапии. При сочетании 3 факторов таких как, число рефлюксов с $pH < 4$, экспозиция болюса на 15 см, давление покоя НПС процент неэффективности терапии составляет 43%, $p < 0,07$.

При сочетании 4 факторов: число рефлюксов с $pH < 4$, экспозиция болюса на 15 см, давление покоя НПС, суммарное расслабление – неэффективность терапии составляет 56%, при $p < 0,00021$, однако при сочетании таких факторов как, число рефлюксов с $pH < 4$, давление покоя НПС, суммарное расслабление и результаты опросника GERD-Q процент неэффективности резко возрастает и достигает 92%, при $p < 0,0000$.

Было установлено, что при сочетании 5 факторов, таких как: число рефлюксов с $pH < 4$, экспозиция болюса на 15 см, давление покоя НПС, суммарное расслабление и результаты опросника GERD-Q неэффективность терапии составляет 93%, при $p < 0,0000$.

Выводы:

В группе пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа чаще регистрировался неполный ответ на антисекреторную терапию. После 12 недель инициального курса неполный ответ получили у 27 (43,5%) пациентов.

При сравнительном анализе исследуемых групп, выявили факторы риска неполного ответа на антисекреторную терапию: на этапе скрининга по опроснику GERD-Q более 10 баллов, ИМТ (2 степень ожирения и выше), нарушение моторики пищевода, преобладание слабощелочных и жидких рефлюксов по данным суточной pH -импедансометрии пищевода, снижение тонуса НПС.

Проведенный многофакторный анализ показал, что при выявлении, как минимум, 3 факторов риска неполного ответа на стандартную антисекреторную терапию на этапе скрининга, у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа ведет к снижению эффективности инициального курса терапии, что требует назначения длительной терапии на срок 24 недели и более.

1. Thukkani, N. The influence of environmental risk factors in hospitalization for gastro – esophageal reflux disease – related diagnoses in the United States/ N. Thukkani, A. Son Nenberg // *Aliment. Pharmacol. Ther.* -2010. -Vol. 31.-No 8.-P. 852-861.
2. Locke, G.R. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County/ G.R. Locke, N.J. Talley, S.L. Fett, A.R. Zinsmeister, L.J. Melton // *Minnesota. Gastroenterology.* -1997. -112. – P.1448-1456.
3. Nguyen, N.O. Gastroesophageal reflux disease/ N.O. Nguyen, R.H. Holloway // *Curr Opin Gastroenterol.* -2003.-19.- P.373-378.
4. Thrift, A.P. Current status and future perspectives on the etiology of esophageal adenocarcinoma/ A.P. Thrift, N. Pandeya, D.C. Whiteman // *Front Oncol.*— 2012.-Vol. 2.-P. 11.
5. Vakil, N. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus/ N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kabrilas // *Am J Gastroenterol.*-2006.- Vol. -101.- P. 1900-1920.
6. Avidan, A. Risk Factors for erosive reflux esophagitis: a case – control study / B. Avidan, A. Sonnenberg, T.G. Schnell, S.J. Sontag // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. -Vol. 96.- №1. -P.41-46.
7. Dent, J. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review/ J. Dent, H.B. El-Serag, M.A. Wallander, S. Johansson // *Gut.* -2005.-54.- P. 710-717.
8. Eslick, G.D. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life – a population-based study/ G.D. Eslick, N.J. Talley // *J. Clin. Gastroenterol.*- 2009.- Vol. 43/- № 2.- P. 111-117.
9. Jacobson, B.C. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women / B.C. Jacobson, S.C. Somers, C.S. Fuchs // *N Engl J Med.*-2006. -Vol. 354. – P. 2340-2348.
10. Xiao-Meng, Sun. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis/ Xiao-Meng Sun, Jia-Cheng Tan, Ying Zhu, Lin Lin // *World J Gastroenterol.* -2015.-Vol. 21(10).-P. 3085-3092.
11. Zheng, Z. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen with and without progestin and obesity on symptomatic gastroesophageal reflux/ Z. Zheng, K.L. Margolis, S. Liu et al. // *Gastroenterology.*-2008-Vol. 135.-P.72-81.
12. Pilotto, A. Clinical features of reflux esophagitis in older people: a study of 840 consecutive patients/ A. Pilotto, M. Franceschi, G.Leandro // *J Am Geriatr Soc.* -2006. – 54.- P. 1537-1542.
13. Jones, M.P. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease/ M.P. Jones, S.S. Sloan, J.C. Rabine // *Am J Gastroenterol.*-2001. -Vol. 96. -P. 1711-1717.
14. Kusano, M. Size of hiatus hernia correlates with severity of kyphosis, not with obesity, in elderly Japanese women/ M. Kusano, K. Hashizume, Y. Ebara // *J Clin Gastroenterol.*- 2008 Apr.-42(4).-345-50.
15. Бордин, А. С. Патогенетические основы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Диагностика и лечение / А. С. Бордин, С. В. Колбасников // *Вестник семейной медицины.* -2013.-№ 1. – С. 36-40.
16. Клярчикская, П.А. Морбидное ожирение и ассоциированная патология: алгоритм ведения больных/ П.А. Клярчикская, Е.П. Стилиди, Е.В. Максимова // *Крымский терапевтический журнал.* – 2015. -№ 1. -С. 43-48.
17. Cai, N. Association between body mass index and erosive esophagitis: A meta-analysis / N. Cai // *World Journal of Gastroenterology.* -2012. -Vol. -18.- № 120.- P. 2545-2553.
18. De Vries, D.R. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure/ D.R. De Vries, M.A. van Herwaarden, A.J. Smout, M. Samsom // *Am J Gastroenterol.* -2008. -103.- P. 1349-1354.
19. Devendran, N. GERD and obesity: is the autonomic nervous system the missing link?/N. Devendran, N. Chauhan, D. Armstrong, A.R. Upton, M.V. Kamath // *Crit Rev Biomed Eng.* -2014.- 42 (1). – P. 17-24.
20. Fiampel, H. Meta-analysis: obesity and the risk of GERD and its complications/ H. Fiampel, N. Abracham, H. S. El-Serag // *Ann Int Med.* -2005. -143 (3). -P 199
21. Koppman, J. S. Esophageal motility disorders in the morbidly obese population / J. S. Koppman // *Surg. Endosc.* -2007. -Vol. 21.- № 5. – P. 761-764.-211.
22. Zafar, S. Correlation of gastroesophageal reflux disease symptoms with body mass index / S. Zafar, I. U. Haque // *Saudi J. Gastroenterol.*-2008. – Vol. 14.- № 2. – P. 53-57.
23. Бутрова, С. А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета / С. А. Бутрова // *Consilium medicum.* -2003. -Т. 5. -№ 9. -С. 23-28.
24. Звенигородская, А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением / Е. Ю. Бондаренко, А. А. Звенигородская, С. Г.

Хамерики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 11. – С. 38-45.

25. Звенигородская, А. А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением / А. А. Звенигородская, Е. Ю. Бондаренко, А. А. Чурикова // Гастроэнтерология: Приложение к журналу *Consilium Medicum*. – 2012. – № 1. – С. 11-14.

26. Кляритская, П.А. Нарушение моторики органов пищеварения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа / П.А. Кляритская, Е.В. Семенихина, В. В. Кривой, Г.Р. Кумар // Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 2. – С. 73-78.

27. Bardou, M. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance / M.

Bardou, J Martin // *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* -2008. -№4. – P. 471-483.

28. Hampel, H. Metaanalysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications / H. Hampel, N.S. Abraham, H.B. El-Serag // *Ann. Intern. Med.* -2005. -Vol. 143. – P. 199-211.

29. Mathus-Vliegen, E.M. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension / E.M. Mathus-Vliegen, G.N. Tytgat // *Scand J Gastroenterol.* - 2002. -37. –P. 1246-1252.

Воспалительные изменения в тканях пародонта как показатель выраженности системных метаболических нарушений

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

Inflammatory changes in periodontal tissues as an indicator of the severity of systemic metabolic disorders

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

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

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, генерализованный пародонтит, системные метаболические нарушения.

Резюме

Воспалительные изменения в тканях пародонта как показатель выраженности системных метаболических нарушений

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

Цель исследования: оценка у пациентов с абдоминальным ожирением выраженности изменений клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта и их взаимосвязи с системными метаболическими нарушениями.

Материал и методы: В исследование включено 96 пациентов основной группы исследования, имеющих признаки абдоминального ожирения, мужчин в возрасте 40-55 лет. Контрольная группа – 33 пациента с клинически интактным пародонтом, не имеющих признаков абдоминального ожирения. Группа сравнения – 32 пациента с генерализованным пародонтитом без установленных соматических заболеваний. Результаты: Клиническое течение генерализованного пародонтита у пациентов с абдоминальным ожирением характеризовалось выраженными патологическими изменениями воспалительного характера. Наблюдалось достоверное увеличение провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α и снижение ИЛ-4 и секреторного IgA в ротовой жидкости и сыворотке крови. Состояние микроциркуляторного русла тканей пародонта характеризовалось выраженным

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

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

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

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

повышением периферического сопротивления, вазоконстрикцией артериального русла и обеднением кровоснабжения тканей пародонта. Увеличение уровня лептина и показателя индекса НОМА коррелировало с основными клинико-лабораторными и функциональными показателями состояния тканей пародонта.

Выводы: Выраженность изменений клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта отражает тяжесть системных метаболических нарушений, формирующихся у пациентов с абдоминальным ожирением и преддиабетом.

Абдоминальное ожирение ассоциируется с формированием генерализованного пародонтита хронического течения, выраженными воспалительными изменениями в тканях пародонта и дисбалансом в системе цитокиновой регуляции, которые взаимосвязаны с изменениями метаболизма жировой ткани. Клинико-лабораторные показатели активности воспаления, и реологические признаки нарушения процессов микроциркуляции в тканях пародонта коррелируют с уровнем лептина в сыворотке крови и увеличением индекса НОМА.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, генерализованный пародонтит, системные метаболические нарушения.

Abstract

Inflammatory changes in periodontal tissues as an indicator of the severity of systemic metabolic disorders

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

The aim of the study is to assess in patients with abdominal obesity the expression of changes in clinical, laboratory and functional indicators of the state of periodontal tissues, and their relationship with systemic metabolic disorders.

Material and methods: The study includes 96 patients in the main study group with signs of abdominal obesity, men aged 40-55. Control group – 33 patients with clinically intact periodontal without signs of abdominal obesity. Comparison group – 32 patients with generalized periodontitis without detected somatic diseases.

Results: Clinical course of generalized periodontitis in patients with abdominal obesity was characterized by pronounced pathological changes of inflammatory character. There was a significant increase in pro-inflammatory cytokines IL-6, TNF- α and a decrease in IL-4 and secretory IgA in oral fluid and blood serum. The state of the microcirculatory channel of periodontal tissues was characterized by a marked increase in peripheral resistance, vasoconstriction of the arterial channel and depletion of the blood supply of periodontal tissues. The increase in leptin level and HOMA index was correlated with the main clinical-laboratory and functional indicators of periodontal tissue condition.

Conclusion: The expression of changes in clinical, laboratory and functional indicators of periodontal tissue condition reflects the severity of systemic metabolic disorders emerging in patients with abdominal obesity and prediabetic.

Abdominal obesity is associated with the formation of generalized chronic-course periodontitis, pronounced inflammatory changes in periodontal tissues, and imbalance in the cytokine regulation system, which are related to changes in adipose tissue metabolism. Clinical and laboratory indicators of inflammation activity, and rheological signs of microcirculation disorders in periodontal tissues correlate with blood serum leptin level and increase of HOMA index.

Key words: abdominal obesity, generalized periodontitis, systemic metabolic disorders.

Системные нарушения метаболизма, такие как инсулинорезистентность, чувствительность тканей к лептину, дислипидемия, гипергомоцистеинемия тесно связаны с развитием ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Причем, в последнее время наблюдается значительное увеличение именно метаболических нарушений в структуре установленных факторов риска заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, прежде всего абдоминального ожирения, преддиабета и сахарного диабета [1, 2]. Распространенность

ожирения в Российской Федерации значительно возросла и составляет по показателю индекса массы тела 33,4%, в то время как распространенность абдоминального ожирения по такому простому параметру как окружность талии достигает 55% [3].

В настоящее время выделяется два фенотипа ожирения, которые имеют различное прогностическое значение. При метаболически здоровом фенотипе жировая ткань накапливается преимущественно подкожно, для этого фенотипа не характерны изменения показателей углеводного и

липидного обмена и уровня артериального давления [4,5]. Абдоминальное ожирение расценивается как метаболически нездоровый фенотип, тесно связанный с развитием таких кардиоваскулярных факторов риска как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность. Формирование абдоминального ожирения сопровождается многочисленными метаболическими нарушениями. Активация системного провоспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция, изменения вегетативной регуляции, оксидативный стресс, выраженные иммунологические сдвиги приводят к изменениям в периферических тканях организма [6]. Установлено, что формирование генерализованного пародонтита (ГП) ассоциировано с наличием таких заболеваний, как сахарный диабет, атеросклероз [7, 8, 9]. Выраженность воспалительных изменений в тканях пародонта может отражать тяжесть системных нарушений метаболизма, характерных для этих заболеваний.

Целью исследования была оценка у пациентов с абдоминальным ожирением выраженности изменений клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта, и их взаимосвязи с системными метаболическими нарушениями.

Материал и методы

В исследование было включено 96 пациентов основной группы исследования, имеющих признаки метаболически нездорового фенотипа ожирения, мужчин в возрасте 40-55 лет. Критериями включения в исследование были: наличие абдоминального ожирения (окружность талии ≥ 94 см.), индекс НОМА $\geq 2,52$, увеличение в сыворотке крови уровня холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), наличие артериальной гипертензии, что в целом свидетельствовало о формировании у пациента метаболического синдрома и преддиабета. Критериями исключения из исследования являлись: установленный диагноз сахарного диабета, артериальная гипертензия III стадии, сердечная недостаточность III-IV ф.к.

Диагноз ГП устанавливался согласно классификации заболеваний пародонта Данилевского Н.Ф., на основании клинических и рентгенологических критериев. Контрольную группу составили 33 пациента с клинически интактным пародонтом, не имеющих признаков абдоминального ожирения. В группу сравнения были включены 32 больных ГП, также не имевших проявлений абдоминального ожирения и других установленных соматических заболеваний. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Пациентам проводились клинические, лабораторные и инструментальные исследования. Гигиеническое состояние полости рта оценивали с использованием упрощенного гигиенического

индекса Грина-Вермиллиона (ОНИ-S), выраженность воспаления – на основании оценки индекса гингивита (РМА) по Парма. С целью изучения распространенности и интенсивности поражения, степени деструкции тканей пародонта использовали пародонтальный индекс (PI) по Russel. Состояние микрососудов оценивали с помощью индекса кровоточивости (ИК) по методике, предложенной Н.Р.Мучлеманн.

В ротовой жидкости методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием микропланшетного фотометра для ИФА LabLine-022 (Австрия) определялись уровни интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , секреторного иммуноглобулина А (SIgA); в сыворотке крови – уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4, иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG. Оценка структурно-функционального состояния костной ткани скелета проводилась на основании остеоденситометрического исследования минеральной плотности костной ткани пяточной кости с использованием ультразвукового денситометра «Sunlight Omnisence 7000 S» (Израиль). Оценивали такие показатели, как скорость распространения ультразвуковой волны, Z-критерий, T-критерий.

Состояние региональных изменений процессов микроциркуляции оценивали с использованием метода реопародонтографии. Оценивались качественные и количественные амплитудные показатели реопародонтограмм. Рассчитывались реографический индекс (РИ), показатель тонуса сосудов (ПТС), индекс эластичности (ИЭ), индекс периферического сопротивления (ИПС),

Состояние метаболизма жирового обмена анализировалось с учетом уровня гормона жировой ткани – лептина. Количественное определение лептина в сыворотке крови проводилось с применением наборов DRG Leptin ELISA (Германия) методом ИФА. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica V.6.

Результаты и их обсуждение

У всех пациентов основной группы и группы сравнения были выявлены клинические признаки генерализованного пародонтита хронического течения, I-II степени.

При одинаковой степени тяжести ГП, у больных основной группы заболевание протекало тяжелее. Так, наблюдалось достоверно больше зубных отложений, чем в группе сравнения, имело место активное отложение зубного налета. Были выявлены достоверно большая частота, чем в группе сравнения жалоб на кровоточивость и болезненность десен, достоверно более высокий ($p < 0,05$) уровень таких клинических стоматологических индексов, как ОНИ-S, PI, РМА, ИК, более глубокое, по данным ортопантомографии, поражение альвеолярных от-

ростков.

Развитию воспалительных изменений в тканях пародонта у пациентов с абдоминальным ожирением способствовали нарушения цитокиновой регуляции, в том числе изменения соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости. Наблюдалась активация провоспалительных цитокинов и подавление активности противовоспалительных цитокинов. Уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы – ($287,88 \pm 14,15$ пкг/мл) выражено отличался, и был статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($255,22 \pm 12,42$ пкг/мл, $p < 0,05$). Содержание ФНО- α в основной группе составляло ($201,56 \pm 8,96$ пкг/мл) и превышало уровень данного цитокина в ротовой жидкости больных ГП без проявлений ожирения в 1,2 раза ($159,25 \pm 8,86$ пкг/мл, $p < 0,05$) (Табл. 1).

Характер выявленных изменений отражал наличие системного цитокинового дисбаланса, определяемого по уровню и соотношению тех же про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. У больных основной группы мы наблюдали значительное превышение уровня всех исследуемых противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, сочетающееся со снижением ИЛ-4, по сравнению с группой контроля. Уровни ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-4 статистически значимо отличались в основной группе от таковых, не только в группе контроля, но и в группе сравнения, что свидетельствует о тяжести провоспалительного цитокинового ответа, обусловленного системными метаболическими нарушениями при ожирении. Содержание ИЛ-6 в основной группе было в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения ($37,75 \pm 6,32$ пкг/мл, $p < 0,05$), уровень ФНО- α в основной группе ($31,09 \pm 1,81$ пкг/мл) достоверно (в 1,7 раза) превышал данный показатель в группе сравнения ($18,21 \pm 2,76$ пкг/мл, $p < 0,05$), уровень ИЛ-4 в сыворотке крови больных основной группы ($9,08 \pm 0,31$ пкг/мл) был в 1,2 раза ниже, чем у больных группы сравнения ($11,15 \pm 0,28$ пкг/мл, $p < 0,05$) (Таблица 2).

Выявленные особенности изменений соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости и сыворотке крови позволяют прийти к выводу, что у пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения в развитии воспалительного ответа значительная роль принадлежит ИЛ-6 и ФНО- α , синтезируемым адипоцитами, что подтверждает взаимосвязь цитокинового дисбаланса с нарушениями метаболизма жировой ткани у данного контингента больных. Установлено, что ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-4 являются локальными регуляторами процессов остеобразования и резорбции костной ткани, в связи с чем выявленный характер изменений соотношения в системе цитокинов способствует так же активации процессов резорбции альвеолярной кости.

Нами рассматривалось, как неблагоприятный прогностический признак, выраженное снижение

уровня ИЛ-4 в ротовой жидкости и сыворотке крови больных основной группы, что свидетельствовало о прогрессировании патологического процесса в пародонте, подавлении способности ИЛ-4 нивелировать провоспалительные эффекты других цитокинов, снижении активности местного иммунитета. Исследование уровня секреторного IgA показало, что у больных с метаболически нездоровым фенотипом ожирения формирование ГП сопровождается выраженным снижением уровня гуморального иммунитета, с достоверным угнетением эффективности местного иммунитета. У больных основной группы уровень SIgA был в 1,45 раза ниже, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,05$), и в 1,17 раз ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Оценка показателей гуморального звена иммунитета позволила выявить достоверные отличия в выраженности дисгаммаглобулинемии у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с синдромом ИР. Данная дисгаммаглобулинемия характеризовалась существенным превышением иммуноглобулинов М и G над уровнем иммуноглобулина А, и сопровождалась снижением до нижней границы нормы концентрации IgA. Данные изменения, сочетающиеся с статистически значимым снижением уровня секреторного IgA, свидетельствовали о напряженности гуморальных факторов как в общем, так и в местном иммунитете.

Изучение особенностей структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла тканей пародонта у пациентов с абдоминальным ожирением выявило глубокие изменения процессов микроциркуляции, которые характеризовались выраженным повышением периферического сопротивления, вазоконстрикцией артериального русла и обеднением кровоснабжения тканей пародонта. У больных основной группы наблюдались значительные изменения качественных, количественных показателей и конфигурации реопародонтограмм. Реографическая кривая всех пациентов основной группы характеризовалась пологой анакротой, сглаженной вершиной, аномальным расположением дикротического зубца, что свидетельствовало об изменении тонуса и эластических свойств сосудистой стенки микроциркуляторного русла пародонта.

При оценке количественных показателей реопародонтограмм было выявлено статистически значимое снижение показателя РИ в основной группе по сравнению с больными ГП без ожирения ($0,052 \pm 0,01$ и $0,057 \pm 0,001$ Ом, соответственно, $p < 0,05$), что отражало выраженное снижение кровенаполнения микроциркуляторного русла пародонта при формировании ГП у лиц с синдромом ИР.

Индекс периферического сопротивления, характеризующий сопротивление току крови в сосудистом регионе пародонта, и показатель тонуса сосудов у пациентов с ожирением были статистически значимо выше, чем в группе сравнения. ИПС в основной группе составлял ($90,53 \pm 1,39\%$), в группе

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

| Интерлейкины | Основная группа (n=96) | Группа сравнения (n=32) | Группа контроля (n=33) |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| ИЛ-1 β (пкг/мл) | 188,11 \pm 18,52* | 190,71 \pm 16,52* | 117,01 \pm 4,38 |
| ИЛ-6 (пкг/мл) | 287,88 \pm 14,15** ** | 255,22 \pm 12,42* | 216,51 \pm 10,71 |
| ИЛ-4(пкг/мл) | 5,76 \pm 1,13* | 6,23 \pm 1,28* | 11,39 \pm 1,58 |
| ФНО- α (пкг/мл) | 201,56 \pm 8,96* ** | 159,25 \pm 8,86* | 69,65 \pm 5,46 |

Примечание:

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

Табл. 2

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

| Интерлейкины | Основная группа (n=96) | Группа сравнения (n=32) | Группа контроля (n=33) |
|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| ИЛ-1 β (пкг/мл) | 25,77 \pm 4,26* | 24,04 \pm 4,63* | 12,69 \pm 1,24 |
| ИЛ-6 (пкг/мл) | 57,14 \pm 3,2** ** | 37,75 \pm 6,32 | 30,61 \pm 4,77 |
| ИЛ-4(пкг/мл) | 9,08 \pm 0,31** ** | 11,15 \pm 0,28* | 21,9 \pm 0,89 |
| ФНО- α (пкг/мл) | 31,09 \pm 1,81* ** | 18,21 \pm 2,76 | 17,57 \pm 2,51 |

Примечание:

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

сравнения – (83,06 \pm 1,44%, p<0,05). ПТС в основной группе (17,19 \pm 0,25%) так же был статистически значимо выше, чем у больных ГП без абдоминального ожирения (15,87 \pm 0,36%, p<0,05).

По данным ультразвуковой остеоденситометрии статистически значимых отличий в показателях минеральной плотности костной ткани в основной группе и группе сравнения не наблюдалось. Но в обеих группах пациентов, болеющих генерализованным пародонтитом, в возрастном диапазоне от 40 до 55 лет, нами выявлено в среднем в 45,31% случаев снижение минеральной плотности костной ткани, что обосновывает профилактическое применение у данного контингента больных в комплексном лечении ГП остеотропных препаратов.

С целью оценки влияния нарушений метаболизма жировой ткани на патогенетические механизмы формирования ГП нами был изучен у больных основной группы уровень лептина, являющегося чувствительным маркером тяжести инсулинорезистентности [10, 11]. Нами была проведена оценка корреляционных взаимосвязей уровня лептина и показателей воспаления, эффективности гуморального иммунитета, состояния микроциркуляции, минеральной плотности костной ткани.

У пациентов с абдоминальным ожирением наблюдалось достоверное увеличение содержания

лептина в сыворотке крови (p<0,05). Проведение корреляционного анализа позволило установить сильную положительную корреляционную зависимость уровня лептина в сыворотке крови и содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β (r=0,75, p<0,01), ИЛ-6 (r=0,78, p<0,01), IgG (r=0,8, p<0,01). Корреляционная связь уровня лептина и содержания в сыворотке крови ИЛ-4, IgA носила характер сильной отрицательной (r=-0,7 и r=-0,81, при p<0,01, соответственно). Корреляция между уровнем лептина и содержанием ФНО- α и IgA была менее выражена, являлась средней положительной (r=0,56, при p<0,01) и умеренной положительной (r=0,47 при p<0,01), соответственно. Анализируя корреляционные взаимосвязи между уровнем лептина и содержанием исследуемых цитокинов в ротовой жидкости нами была установлена с ИЛ-6 и ФНО- α сильная положительная корреляционная зависимость (r=0,72 и r=0,71, соответственно, при p<0,01), а с ИЛ-4 – сильная отрицательная корреляционная зависимость (r= -0,74, p<0,01).

Была выявлена прямо пропорциональная зависимость между выраженностью гиперлептинемии и стоматологическими индексами, отражающими интенсивность воспалительного процесса в тканях пародонта, процессы образования пародонтальных карманов с последующей резорбцией альвеоляр-

ной кости.

Также установлено, что уровень лептина обратно пропорционален количественному уровню реологических индексов, отражающих степень кровенаполнения сосудов пародонта во время систолы и эластичность сосудистых стенок. Так, корреляционная связь между уровнем лептина в сыворотке крови и показателями РИ и ИЭ была сильной отрицательной ($r = -0,78$ и $r = -0,79$ соответственно, $p < 0,01$). При увеличении уровня лептина, реологические индексы, характеризующие периферическое сосудистое сопротивление и степень тонического напряжения стенок сосудов прямо пропорционально возрастали. Полученные результаты корреляционного анализа позволили нам прийти к выводу, что вероятность развития и прогрессирования ГП возрастает в зависимости от выраженности гиперлептинемии.

Проведенный корреляционный анализ также показал, что изменения клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта при формировании ГП ассоциировались с выраженностью инсулинорезистентности. Так, с увеличением индекса НОМА прямо пропорционально возрастали показатели всех исследуемых клинических пародонтологических индексов, содержание провоспалительных цитокинов как в ротовой жидкости, так и в сыворотке крови, уровни IgM и IgG. Корреляционная связь индекса НОМА и содержания ИЛ-4, IgA и его секреторной фракции – SIgA – носила характер средней отрицательной. Были установлены достаточно тесные корреляционные взаимосвязи выраженности инсулинорезистентности и количественных амплитудных показателей реопародонтограммы. Выявлено, что индекс НОМА обратно пропорционален количественному уровню реологических индексов, отражающих эластичность и кровенаполнение сосудов пародонта, и прямо пропорционален показателям периферического сосудистого сопротивления и степени тонического напряжения стенок сосудов

Выводы

Выраженность изменений клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта отражает тяжесть системных метаболических нарушений, формирующихся у пациентов с абдоминальным ожирением и преддиабетом.

Абдоминальное ожирение ассоциируется с формированием генерализованного пародонтита хронического течения, выраженными воспалительными изменениями в тканях пародонта и дисбалансом в системе цитокиновой регуляции, которые взаимосвязаны с изменениями метаболизма жировой ткани.

Клинико-лабораторные показатели активности воспаления и реологические признаки нарушения процессов микроциркуляции в тканях пародонта

коррелируют с уровнем лептина в сыворотке крови и увеличением индекса НОМА.

Литература

1. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2013.
2. Ахмедов В.А., Шевченко А.С., Псаева А.С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. РМЖ «Медицинское обозрение». 2019; 1(II):57-62.
3. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова П.Е. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Терапевтический архив. 2019; 90(10): 14-22.
4. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» Национальные клинические рекомендации 2017 г. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Организация содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный Врач». Ассоциация клинических фармакологов. Доступно по: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Ссылка активна на 14.05.2018 г.
5. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2013; 159(11): 758-769.
6. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a metaanalysis of prospective cohort studies. *Obesity reviews*. 2014; 15(6): 504-515.
7. Фазылова Ю.В. Диагностические аспекты и тактике лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015; 7(38): 62-66.
8. Marchetti E., Monaco A., Procaccini L., Mummolo S. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism*. 2012; 9:88.
9. Ермолаева Л.А., Шишкин А.Н., Пеньковой Е.А., Шевелева Н.А., Шевелева М.Н. Роль ожирения в развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта. *Институт стоматологии*. 2017; 75 (2): 38-39.
10. Дедов П.П., Жировая ткань как эндокринный орган / П.П. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутирова. Ожирение и метаболизм. Федеральное государственное бюджетное учреждение Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2017; 1: 6-13.
11. Сметнев С.А., Мешков А.Н. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11(5): 5-22.

Лекарственно-индуцированное поражение печени: новые возможности диагностики

Е.О. Шелихова, И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

Drug-induced liver injury: new diagnostic options

E.O. Shelikhova, I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения печени, фактор-некроза опухоли-альфа, вирус иммунодефицита, впервые диагностированный туберкулез.

Резюме.

Лекарственно-индуцированное поражение печени: новые возможности диагностики

Е.О. Шелихова, И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

На сегодняшний день идиосинкразическое лекарственно-индуцированное поражение печени – нозология, бросающая вызов гепатологам, гастроэнтерологам и врачам общей практики, вследствие множества лекарственных препаратов, диетических и травяных добавок, обладающим потенциальным гепатотоксическим потенциалом. Трудность диагностики лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) связана с отсутствием специфических биомаркеров, а также множественностью клинических форм ЛИПП.

Целью исследования являлось определение возможности использования сывороточной концентрации фактора некроза опухоли -альфа (ФНО-α) в роли предиктора развития лекарственного поражения печени при проведении противотуберкулезной терапии.

Материал и методы исследования. Было рандомизировано 105 пациентов с диагнозом впервые диагностированный туберкулез легких (ВДТБ), находящихся на противотуберкулезной терапии согласно I или III режимам. В результате рандомизации было выделено четыре группы пациентов: 1 группа: пациенты с ВДТБ (n=29), 2 группа: пациенты с ВДТБ и ЛИПП (n=22), 3 группа: пациенты с ко-инфекцией ВДТБ/ВИЧ (n=28), 4 группа: пациенты с ко-инфекцией ВДТБ/ВИЧ и ЛИПП (n=26).

Результаты и их обсуждение: Уровень ФНО-α был повышен у пациентов всех исследуемых групп, однако, в группах ЛПП (2-й и 4-й) был отмечен достоверно более высокий уровень ФНО-α ($p < 0,05$) по сравнению 1-й и 3-й группами контроля. При определении предикторной роли ФНО-α в возникновении ЛПП у всех исследуемых больных коэффициент детерминации составил 0,54, после 2

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

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

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

недель противотуберкулезной терапии составил 0,66, что позволяет говорить о существенной предикторной роли данного фактора на риск ЛИПП. Более сильная предикторная роль ФНО- α на риск развития ЛИПП выявлена в группе пациентов, ко-инфицированных ВИЧ/ВДТБ, где коэффициент детерминации составил 0,77

Выводы

При проведении противотуберкулезной терапии сывороточный уровень ФНО- α может быть использован в роли предиктора развития лекарственного поражения печени.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения печени, фактор-некроза опухоли-альфа, вирус иммунодефицита, впервые диагностированный туберкулез.

Abstract

Drug-Induced Liver Injury: New Diagnostic Options

E.O. Shelikhova, I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova

Today, idiosyncratic drug-induced liver damage is a nosology that challenges hepatologists, gastroenterologists and general practitioners, due to the many drugs, dietary and herbal supplements that have potential hepatotoxic potential. The difficulty in diagnosing drug-induced liver injury (DILI) is associated with the absence of specific biomarkers, as well as the many clinical forms of DILI.

The aim of the study was to determine the possibility of using serum concentration of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) as a predictor of the development of drug damage to the liver during anti-tuberculosis therapy.

Materials and research methods. 105 patients with a diagnosis of first diagnosed pulmonary tuberculosis who have been receiving anti-TB treatment according to I or III regimen were randomized. Four groups of patients were identified as a result of randomization: group 1: patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis (FDPT) (n=29), group 2: patients with FDPT and DILI (n = 22), group 3: patients with co-infection FDPT/HIV (n=28), Group 4: patients with co-infection FDPT/HIV and DILI (n=26).

Results and discussion: The level of TNF- α was increased in patients of all studied groups, however, in the DILI groups (2nd and 4th), a significantly higher level of TNF- α was observed ($p < 0.05$) compared to 1 and 3 control groups. When determining the predictor role of TNF- α in the occurrence of DILI (in all studied patients, the determination coefficient was 0.54, after 2 weeks of anti-tuberculosis therapy it was 0.66, which suggests a significant predictor role of this factor on the risk of DILI. A stronger predictor role of TNF- α on the risk of developing DILI was detected in the group of patients co-infected with HIV/FDPT where the determination coefficient was 0.77.

Conclusions. When conducting anti-tuberculosis therapy, serum levels of TNF- α can be used as a predictor of the development of drug damage to the liver.

Key words: drug-induced liver damage, tumor necrosis factor-alpha, immunodeficiency virus, first diagnosed tuberculosis.

Трудность диагностики лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) связана с отсутствием специфических биомаркеров, а также множеством клинических форм ЛИПП. Наиболее поздние клинические рекомендации, посвященные данной нозологии были изданы Европейской ассоциацией по изучению болезней печени в 2019 г. [1].

ЛИПП классифицируется на внутреннее или прямое (предсказуемое, собственно гепатотоксическое) и идиосинкразическое (непредсказуемое). Возникновение прямого лекарственного поражения печени обычно предсказуемо и тесно коррелирует с дозой препарата. Доза, необходимая для повреждения печени, у разных пациентов может варьировать, но практически всегда при приеме гепатотоксической дозы будет развиваться ЛИПП. Наиболее частой причиной такого поражения является парацетамол [2, 4]. В отличие от прямого ЛИПП, развитие идиосинкразического поражения

является непредсказуемым и имеет разнообразные клинические проявления и обычно не возникает у большинства пациентов, принимающих данное лекарственное средство. Лекарственные вещества, наиболее часто вызывающие ЛИПП, представлены в таблице 1.

К наиболее гепатотоксичным травам относят растения, содержащие алкалоиды пирролизидина, дубровник обыкновенный, атрактилис камеденосный; растения, содержащие масло мяты болотной, большой чистотел, перец опьяняющий, или кава-кава, а также цимицифуга или черный стеблелист [3, 4]. В таблице 2 представлены растения и диетические добавки, обладающие гепатотоксическим потенциалом.

До сегодняшнего дня не определены специфические биомаркеры ЛИПП. Для диагностики и определения степени тяжести рекомендуется использовать уровни АЛТ/АСТ, общий билирубин, ЩФ и ГГТП, однако, необходимо помнить о внепеченоч-

Лекарственные вещества, наиболее часто вызывающие ЛИПП

| Прямое ЛИПП | Идиосинкразическое ЛИПП | |
|------------------------|-------------------------|-----------------|
| Ацетаминофен | Аллопуринол | Лапатиниб |
| Амиодарон | Амиодарон | Метилдопа |
| Анаболические стероиды | Амоксициллина-клавулат | Миноциклин |
| Антиметаболиты | Бозентан | Нитрофурантоин |
| Холестирамин | Дантролен | Пазопаниб |
| Циклоспорин | Диклофенак | Фенитоин |
| Вальпроевая кислота | Дисульфирам | Пиразинамид |
| ВААПТ- препараты | Фелбамат | Статины |
| Гепарин | Фенофибрат | Пропилтиоурацил |
| Никотиновая кислота | Флуклоксацин | Сульфонамид |
| Статины | Флутамид | Тербинафин |
| Такрин | Галотан | Тиклопидин |
| | Изониазид | Толваптан |
| | Кетоконазол | Толкапон |
| | Лефлюномид | Тровафлоксацин |
| | Лизиноприл | |

Табл. 2

Растения и диетические добавки, обладающие гепатотоксическим потенциалом

| Повсеместно распространенные растения | Растения, произрастающие в Азии (Китай, Япония, аюрведическая медицина) | Диетические добавки |
|---|---|--|
| <p>Растения, содержащие алкалоиды пирролизидина: <i>Crotalaria</i> (Кротальярия), <i>senecio</i> (крестовник), <i>heliotropium</i> (гелиотроп), <i>Symphytum officinale</i> (окопник лекарственный), <i>Teucrium chamaedrys</i> (дубровник обыкновенный), <i>Teucrium polium</i> (дубровник войлочный), <i>Atractylis gummifera</i> (Атрактилис камеденосный), <i>Callilepis laureola</i> L., <i>Mentha pulegium</i> (мята болотная), <i>Hedeoma pulegioides</i> (блеховник мятовидный), <i>Chelidonium majus</i> (чистотел большой), <i>Piper methysticum</i> (перец опьяняющий, или кава-кава), <i>Camellia sinensis</i> (Камелия китайская), <i>Actaea racemosa</i> (цимицифуга ветвистая), <i>Cimicifuga racemosa</i> (Клопогон кистевидный), <i>Morinda citrifolia</i> (Моринда цитрусолистная, или нони), <i>Serenoa</i> (Сереноа), <i>Azadirachta indica</i> (Ним), <i>Catha edulis</i> (Кат), <i>Borago officinalis</i> (бурачник лекарственный), <i>Cassia angustifolia</i> (Сенна), <i>Larrea tridentata</i> (Ларрея трёхзубчатая, или креозотовый куст).</p> | <p><i>Lycopodium serratum</i>, <i>Ephedra</i>, Sho-Saiko-To, Dai-Saiko-To, Chaso and Onshido A, Boh-Gol-Zhee/Bu Ku Zi, <i>Polygonum multiflorum</i>, <i>Ganoderma lucidum</i>, <i>Brena officinalis</i>, <i>Dysosma pleiantha</i>.</p> | <p>Усиновая кислота и другие вещества: LipoKinetix, Ucp-1, Оху ELITE. Hydroxycut, Linoleic acid (линолевая кислота), Plethoryl, Запрещенные анаболические андрогенные стероиды.</p> |

ных причинах увеличения данных биохимических маркеров. Так, увеличение АСТ характерно для повреждения скелетной и сердечной мышцы, поджелудочной железы. ЩФ увеличивается при беременности, заболеваниях костной системы, слюнных желез. ГГТП повышается при заболеваниях почек, легких и поджелудочной железы [5, 6].

Необходимо помнить, что диагноз ЛИПП остается диагнозом исключения и требует проведение диагностики другой этиологической природы поражения печени, в т.ч. алкогольной, вирусной, аутоиммунной, наследственной, метаболической и ишемической. Однако, наличие хронического заболевания печени не исключает возможность ЛИПП и как правило служит фактором риска его развития [1, 4].

Для определения причинно-следственной связи предложено использовать шкалу CIOMS/RUCAM. Данная шкала была названа в честь французской фармацевтической компании, организовавшей ее разработку. Шкала хорошо зарекомендовала себя в качестве количественного метода оценки причинно-следственной связи приема лекарственного препарата с развитием ЛИПП. Хотя впоследствии было предложено несколько других методов оценки [7, 14, 15]. Однако, практика доказала, что CIOMS/RUCAM остается наиболее рациональным, всеобъемлющим и удобным методом с относительно высокой точностью диагностики ЛИПП [<http://livertox.nlm.nih.gov/rucam.html>. Accessed 28 Mar 2017]. CIOMS/RUCAM постоянно дорабатывается, и отдельные ее элементы неоднократно пересматривались. Последнее обновление было произведено в 2016 г. [8, 9, 15, 16, 17].

В настоящее время выделяют несколько фенотипов (клинических форм) ЛИПП: идиосинкразическое ЛИПП, реакция на прием лекарственного препарата в виде эозинофилии и системных реакций (DRESS-синдром), лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит, вторичный склерозирующий холангит, гранулематозный гепатит, острая печеночная недостаточность, лекарственно-индуцированная жировая болезнь печени, дуктопенический синдром, узловая регенераторная гиперплазия и образование опухолей печени [10-13].

Тип ЛИПП определяется при помощи R-значения, определяемого как [1, 4, 18]:

$R = (\text{фактический уровень АЛТ/АЛТ ВГН}) / (\text{фактический уровень ЩФ/ЩФ ВГН})$.

- гепатоцеллюлярный тип: АЛТ ≥ 3 ВГН и $R \geq 5$;
- холестатический тип: ЩФ ≥ 2 ВГН и $R \leq 2$;
- смешанный тип ЩФ ≥ 2 ВГН, АЛТ ≥ 3 ВГН и $2 < R < 5$,

где ВГН – верхняя граница нормы.

Цель исследования

Целью исследования являлось определение возможности использования сывороточной концентрации фактора некроза опухоли -альфа (ФНО- α) в роли предиктора развития лекарственного пораже-

ния печени при проведении противотуберкулезной терапии.

Материал и методы

В ходе исследования скринировано 352 пациентов с диагнозом впервые диагностированный туберкулез легких (ВДТБ). Из них: 23 пациента не подписало информированное согласие пациента на обработку персональных данных и добровольное согласие пациента о участии в исследовании; у 67 выявлены положительные маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV); у 89 выявлено злоупотребление алкоголем; 43 пациента получали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ); у 25 пациентов было выявлено наличие фиброза печени (более F2) по данным ФиброТеста. Данные пациенты не были включены в исследование.

Было рандомизировано 105 пациентов с диагнозом ВДТБ, находящихся на противотуберкулезной терапии согласно I или III режимам. Средний возраст пациентов составил $45,34 \pm 9,63$ лет. У 54 пациентов из 105 была впервые верифицирована ВИЧ-инфекция. Данная группа пациентов не получала высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) в течение первых 2 месяцев приема противотуберкулезной терапии (пациенты с количеством CD4+ лимфоцитов более 500 клеток/мкл и/или пациенты с низкой социальной активностью) [16]. В группах пациентов с ВДТБ и ко-инфекцией ВДТБ/ВИЧ выявили тех, у которых на фоне противотуберкулезной терапии в течение первых 2 месяцев развилось лекарственно- индуцированное поражение печени. В результате, в двух больших группах больных с ВДТБ и ко-инфекцией ВДТБ /ВИЧ были выделены по две подгруппы пациентов с ЛИПП и без ЛИПП.

В результате рандомизации было выделено четыре группы пациентов:

- 1 группа: пациенты с ВДТБ (n=29),
- 2 группа: пациенты с ВДТБ и ЛИПП (n=22),
- 3 группа: пациенты с ко-инфекцией ВДТБ/ВИЧ (n=28),
- 4 группа: пациенты с ко-инфекцией ВДТБ/ВИЧ и ЛИПП (n=26).

Критерии включения:

Возраст от 18 до 60 лет.

Подписание информированного согласия пациента на обработку персональных данных и добровольного согласия пациента о участии в исследовании.

Диагностированный врачом-фтизиатром впервые диагностированный туберкулез легочной локализации (ВДТБ).

Впервые верифицированная врачом-инфекционистом ВИЧ-инфекция без проведения ВААРТ (у пациентов 2-й и 4-й группы).

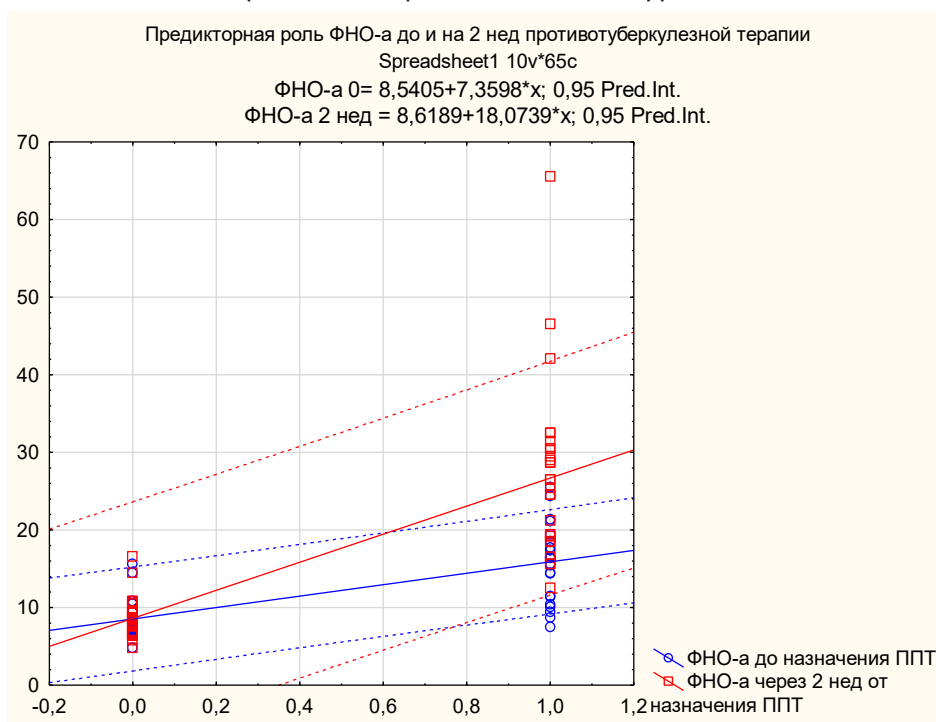


Рис. 1. Динамика и предикторная роль ФНО-а во всех исследуемых группах до и через 2 недели после начала ПТТ

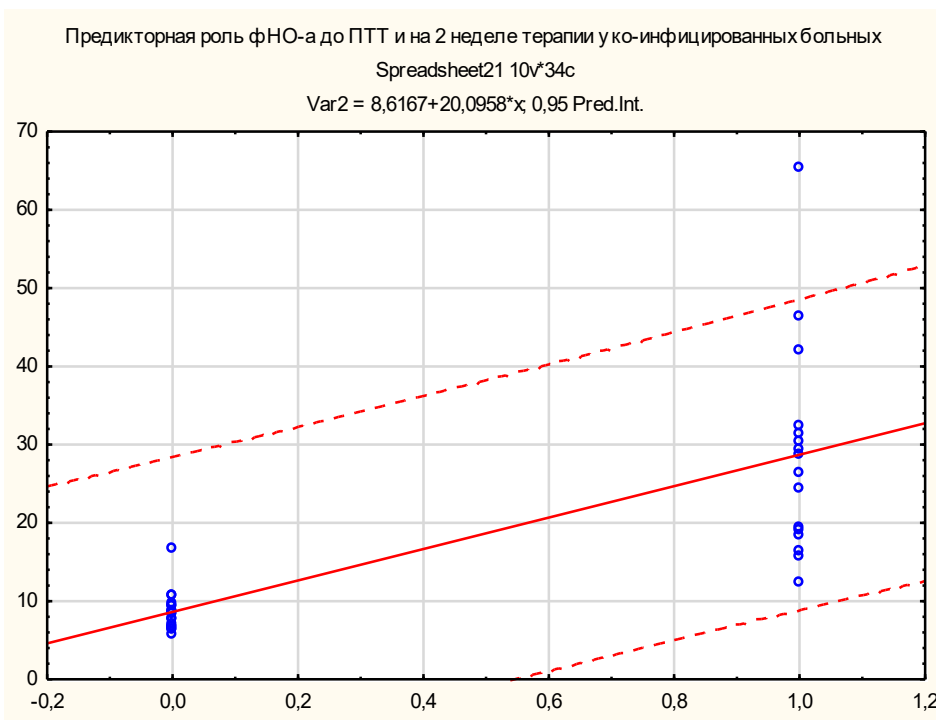


Рис. 2. Динамика и предикторная роль фактора некроза опухоли-альфа у коинфицированных больных ВИЧ/ВДТБ о и через 2 недели после начала ПТТ

Критерии исключения:

Отсутствие согласия на обработку персональных данных или участия в исследовании.
 Туберкулезный процесс внелегочной локализа-

ции.

Наличие другой этиологии поражения печени.
 Отсутствия комплайенса.

Результаты и их обсуждение

Уровень ФНО-α был повышен у пациентов всех исследуемых групп, однако, в группах ЛПП (2-й и 4-й) был отмечен достоверно более высокий уровень ФНО-α ($p < 0,05$) по сравнению 1-й и 3-й группами контроля.

При определении предикторной роли ФНО-α в возникновении ЛПП у всех исследуемых больных коэффициент детерминации составил 0,54 ($\beta = 0,32$; $p = 0,008$), после 2 недель противотуберкулезной терапии (ПТТ) составил 0,66 ($\beta = 0,49$; $p = 0,0002$), что позволяет говорить о существенной предикторной роли данного фактора на риск ЛИПП (рисунок 1).

Более выраженная предикторная роль ФНО-α на риск развития ЛИПП выявлена в группе пациентов, ко-инфицированных ВИЧ/ВДТБ, где коэффициент детерминации составил 0,77 ($\beta = 0,75$, $p = 0,0001$) (рисунок 2).

Выводы

При проведении противотуберкулезной терапии сывороточный уровень ФНО-α может быть использован в роли предиктора развития лекарственного поражения печени – коэффициент детерминации составил 0,66 ($\beta = 0,49$; $p = 0,0002$) у исследуемых больных и 0,77 ($\beta = 0,75$, $p = 0,0001$) у больных, ко-инфицированных ВДТБ/ВИЧ.

Литература

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
2. Karahalil, B. Hepatotoxicity is associated with statins/ B. Karahalil // *Arb Hig Rada Toksikol.* – 2017. – Vol. 68. – P.254-260.
3. Andrade Raul J. Hepatic Damage by Natural Remedies/ Raul J. Andrade // *Semin Liver Dis* 2018; 38(01): 021-040 DOI: 10.1055/s-0038-1623518
4. Yue-cheng, Yu. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. / Yue-cheng Yu // *Hepatol Int.* – 2017. – Vol. 11. – P. 221-241. DOI 10.1007/s12072-017-9793-2
5. Green R.M.. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests/ Richard M.Green // *GASTROENTEROLOGY* 2002;123:1367-1384
6. Marrone, G. Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind/ G.Marrone // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* – 2017. – Vol. 21 (1 Suppl). – P. 122-134.
7. Maria, VAJ. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug induced hepatitis/ VAJ Maria, RMM Victorino // *Hepatology.* 1997. – Vol. 26(3). – P. 664-669.
8. Бугаев, А.О. Лекарственные поражения печени: проблема, не теряющая актуальности/ А.О. Бугаев // *Доктор.Ру.* – 2016. – № 2(119). – С. 57-64.
9. Галимова, С.Ф. Лекарственные поражения печени/ С.Ф. Галимова // *РЖГТК.* -2014. – № 1. – С. 21.
10. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol.* 2010;146(12):1373-9.
11. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:6-11.
12. Daubner B, Groux-Keller M, Hausmann OV, Kawabata T, Naibitt DJ, Park BK, Wendland T, et al. Multiple drug hypersensitivity: normal Treg cell function but enhanced in vivo activation of drug-specific T cells. *Allergy.* 2012;67:58-66.
13. Björnsson E. Immune-Mediated Drug-Induced Liver Injury/ Einar S. Björnsson // *Liver Immunology.* – 2013. – pp 401-412
14. Кляритская П.А. Диагностика и тактика ведения пациентов с лекарственными поражениями печени: клинические рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологов / П.А. Кляритская, Е.В. Максимова, Е.О. Шелихова, Е.И. Григоренко // *Крымский терапевтический журнал.* – 2016. – № 1 (28). – С. 5-11.
15. Кляритская П.А. Эффективность дифференцированного подхода в терапии лекарственного поражения печени / П.А. Кляритская, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко // *Крымский терапевтический журнал.* – 2018. – № 4. – С. 38-45.
16. Yue-cheng, Yu. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. / Yue-cheng Yu // *Hepatol Int.* – 2017. – Vol. 11. – P. 221-241.
17. Клинический протокол по лечению и помощи при ВИЧ/СПИД для европейского региона ВОЗ: офиц. текст. – 2011. – 552 с.
18. Повреждение печени при сочетании инфекций -вируса иммунодефицита человека и туберкулеза / П.А. Кляритская, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилюди // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2017. – No 8 (144). – С. 17-22

Здоровый образ жизни как определяющий фактор продолжительности жизни

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

Healthy lifestyle as a determining factor in life expectancy

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

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

Ключевые слова: здоровый образ жизни, увеличение продолжительности жизни, национальный проект «Демография», «Опрос Здоровый Образ Жизни – 2019», факторы здоровья, формирование здорового образа жизни

Резюме

Здоровый образ жизни как определяющий фактор продолжительности жизни

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

Формирование здорового образа жизни является приоритетной задачей увеличения продолжительности жизни и происходит по двум основным направлениям, а именно: развитие факторов здоровья и устранение факторов риска. Составляющие здорового образа жизни включают разнообразные элементы, имеющие отношение ко всем сферам здоровья – физической, психической, социальной и духовной. Совокупная доля граждан РФ, ведущих здоровый образ жизни, составила всего 12%, или только каждый восьмой россиянин. В декабре 2018 г. президиум Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам утвердил «Паспорт национального проекта «Демография». Важным, с точки зрения эволюции государственной политики по формированию здорового образа жизни населения является постановление Правительства РФ от 26.12.2017 N 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

В последнее время в разных странах наблюдается беспрецедентный поток идей – от технологий, которые сохраняют здоровье, формируют убежденность у населения относительно ведения здорового образа жизни, до политических идеалов и продуктивной практики, имеющей преобразовательный характер. Инновационные подходы позволили странам улучшить охрану здоровья при существенно низких затратах, что объясняет, почему со временем ослабла корреляция между прибылью и не связанными с доходами измерениями. В России на законодательном уровне установле-

Цапьяк Татьяна Анатольевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: tsaryak69@mail.ru

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». kliira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

но положение, при котором государственная политика в области здравоохранения основывается на принципах признания здорового образа жизни, а также физической культуры и спорта важнейшими факторами всестороннего развития личности и необходимой составляющей укрепления и улучшения здоровья населения нашей страны.

Abstract

Healthy lifestyle as a determining factor in life expectancy

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

The formation of a healthy lifestyle is a priority for increasing life expectancy and occurs in two main directions, namely, the development of health factors and the elimination of risk factors. The components of a healthy lifestyle include a variety of elements related to all areas of health – physical, mental, social and spiritual. The total share of Russian citizens leading healthy lifestyle was only 12%, or only every eighth Russian. In December 2018, the Presidium of the Presidential Council for Strategic Development and National Projects approved the “Passport of the national project “Demography”. Important from the point of view of the evolution of state policy on the formation of a healthy lifestyle for the population is the Decree of the Government of the Russian Federation of December 26, 2017 N 1640 “On approval of the state program of the Russian Federation “Development of healthcare”.

Recently, an unprecedented stream of ideas has been observed in different countries – from technologies that preserve health, build confidence among the population about the relative management of healthy lifestyle, to political ideals and productive practices that are transformative in nature. Innovative approaches have enabled countries to improve health at substantially lower costs, which explains why the correlation between profit and non-income measures has weakened over time. In Russia, at the legislative level, a provision has been established in which state health policy is based on the principles of recognizing a healthy lifestyle, as well as physical culture and sports, as the most important factors in the comprehensive development of an individual and a necessary component of strengthening and improving the health of the population of our country.

Keywords: healthy lifestyle, increasing life expectancy, the national project «Demography», «Survey Healthy Lifestyle – 2019», health factors, the formation of a healthy lifestyle

Многочисленные работы, посвященные определению понятия «образ жизни» с позиции общественных наук, формулируют данную категорию следующим образом. Образ жизни – это деятельность человека в общем виде, которая представляет собой совокупность существенных черт, характеризующих деятельность народов, классов, социальных групп, отдельных личностей, и которая (деятельность) обусловлена условиями определенной общественно-экономической формации, способом производства, уровнем жизни, совокупностью природно-географических и общественно-исторических условий, ценностных установок, присущих отдельным индивидам, социальным группам, обществу в целом. Из данной философской платформы происходит определение, в соответствии с которым здоровый образ жизни (ЗОЖ) – это все то в человеческой деятельности, что имеет отношение к сохранению и укреплению здоровья, все то, что способствует выполнению человеком его человеческих функций через посредничество деятельности по оздоровлению условий жизни – труда, отдыха, быта.

Более простое представление дает современный валеологический взгляд на ЗОЖ – это так называемая формула здоровья, которая означает все действия человека, непосредственно или опосредовано касающиеся формирования, сохранения, укрепле-

ния, потребления, возобновления и передачи здоровья.

Выдающийся российский ученый Ю.П. Лисицын в своих работах определял ЗОЖ следующим образом: «Здоровый образ жизни – это деятельность, наиболее характерная, типичная для конкретных социально-экономических, политических, экологических и прочих условий, направленная на сохранение, улучшение и укрепление здоровья людей» [1]. По его мнению, формирование ЗОЖ происходит по двум главным направлениям:

1) создание, усиление, развитие, стимулирование позитивных для здоровья условий, факторов, обстоятельств, по существу, формирования потенциала общественного здоровья;

2) преодоление, уменьшение воздействия факторов риска.

Более подробно принципы формирования ЗОЖ представлены в таблице 1.

На основе изложенного выше, можно сделать вывод, что составляющие ЗОЖ включают разнообразные элементы, имеющие отношение ко всем сферам жизни человека – физической, психической, социальной и духовной. Важнейшими из них являются: питание (в том числе качественная питьевая вода, необходимое количество витаминов, микроэлементов, жиров, углеводов, специальных продуктов и пищевых добавок); бытовые условия (качество

жилища, условия для пассивного и активного отдыха, уровень психической и физической безопасности на территории жизнедеятельности); условия труда (безопасность не только в физическом, но и в психическом аспектах, наличие стимулов и условий профессионального развития); двигательная активность (использование средств физической культуры и спорта, различных оздоровительных систем, направленных на повышение уровня физического развития, поддержание и восстановление организма после физических и психических нагрузок).

Важное значение для ЗОЖ имеет информированность людей и возможность их доступа к специальным профилактическим процедурам, способным противостоять естественному процессу старения, подходящим экологическим условиям, достаточной системе охраны здоровья. Кроме того, существует множество и других составляющих ЗОЖ, которые относятся преимущественно не столько к физическому и психическому, сколько к социальному и душевному здоровью, в частности, отсутствие вредных привычек, преобладающая мировоззренческая установка на приоритетную ценность здоровья и др.

В декабре 2018 г. Президиум Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам во исполнение указа Президента РФ от 7.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [2] и Основных направлений деятельности Правительства РФ на период до 2024 года» от 29.09.2018 утвердил «Паспорт национального проекта «Демография» (далее – НП «Демография»). Структурно данный нацпроект состоит из пяти федеральных проектов (табл. 2).

Как следует из вышеизложенного, четвертым в структуре НП «Демография» является Федеральный проект (далее – ФП) «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек (Укрепление общественного здоровья)» [3]. Данный ФП призван решить следующие три главные задачи:

1. Формирование среды, способствующей ведению гражданами ЗОЖ, включая здоровое питание (в том числе ликвидацию микронутриентной недостаточности, сокращение потребления соли и сахара), защиту от табачного дыма, снижение потребления алкоголя. Развитие инфраструктуры общественного здоровья, повышение обеспеченности кадрами в сфере общественного здоровья.

2. Мотивирование граждан к ведению ЗОЖ посредством проведения информационно-коммуникационной кампании, а также вовлечения граждан и некоммерческих организаций в мероприятия по укреплению общественного здоровья.

3. Разработка и внедрение программ укрепления здоровья на рабочем месте (корпоративных программ укрепления здоровья).

Для решения каждой из перечисленных выше

укрупненных задач паспортом ФП предусмотрено выполнение целого комплекса мероприятий [4]. Кроме того, установлены целевые ориентиры и показатели ее реализации до 2024 года, которые разделены на основные и дополнительные. К основным показателям ФП относятся:

- сокращение реализации алкогольной продукции на одного человека (устанавливается в литрах чистого спирта проданных на душу населения);

- сокращение преждевременной смертности мужского населения РФ (данный показатель устанавливается для мужчин в возрасте от 16 до 69 лет в измерении на 100 тыс. чел.);

- сокращение реализации табачной продукции (сигарет и папирос) на одного человека (измеряется в тыс. штук).

К дополнительным показателям ФП относятся:

- сокращение преждевременной смертности женского населения РФ (данный показатель устанавливается для женщин в возрасте от 16 до 54 лет в измерении на 100 тыс. чел.);

- рост обращений граждан в медицинские организации по проблемным вопросам ведения ЗОЖ (измеряется в тыс. чел.);

- сокращение темпов увеличения заболеваемости ожирением населения РФ (измеряется первичная заболеваемость в тыс. чел.);

- уменьшение случаев выхода на больничный (временной нетрудоспособности) граждан РФ (измеряется в количестве зарегистрированных фактов на 100 тыс. чел.).

В августе 2019 года Росстат, в соответствии с утвержденной методикой [5], провел опрос среди жителей РФ относительно ведения людьми ЗОЖ (далее – «Опрос ЗОЖ-2019»). Всего в опросе выступили респондентами более 130 тыс. российских граждан (из них женщины составили – 56%, мужчины – 44%) или 60 тыс. домохозяйств. Опрос проводился на территории всей страны. Число респондентов в каждом регионе определялось соразмерно количеству проживающего в нем населения согласно данным последней переписи населения 2010 года.

Обобщенные итоги «Опроса ЗОЖ-2019» оказались следующими: совокупная доля граждан РФ, ведущих ЗОЖ составила всего 12%, или только каждый восьмой россиянин.

Следует отметить, что «Опрос ЗОЖ-2019» проводился на основании включения статистического показателя «Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни (процент)» в федеральный план статистических работ Росстата. Данный показатель, таким образом, выступает одним из индикаторов реализации НП «Демография».

В приказе Минэкономразвития РФ, Росстат от 29.03.2019 N 181 «Об утверждении методики расчета показателя «Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни (процент)» закреплены пять условий ЗОЖ. К ним Росстат относит:

- «отсутствие курения;
- потребление овощей и фруктов ежедневно не ме-

Формирование ЗОЖ

| Создание и развитие факторов здоровья | Преодоление факторов риска |
|--|--|
| <p>высокой трудовой активности, удовлетворенности трудом; высокой медицинской активности;</p> <p>физического и душевного комфорта, гармонического развития физических и интеллектуальных способностей;</p> <p>активной жизненной позиции, социальной активности, социального оптимизма, высокого культурного уровня;</p> <p>экологической активности, экологически грамотного поведения, деятельности по оздоровлению внешней среды;</p> <p>высокой физической активности;</p> <p>рационального, сбалансированного питания;</p> <p>дружных семейных отношений, устроенности быта;</p> <p>других факторов здорового образа жизни.</p> | <p>низкой трудовой активности, неудовлетворенности трудом;</p> <p>низкой медицинской активности;</p> <p>пассивности, дискомфорта, нейроэмоциональной и психической напряженности;</p> <p>низкой социальной активности, невысокого культурного уровня;</p> <p>загрязнения внешней среды, низкой экологической активности;</p> <p>низкой физической активности, гиподинамии;</p> <p>нерационального, несбалансированного питания;</p> <p>потребления алкоголя, курения наркотических и других токсических веществ;</p> <p>напряженных семейных отношений, нездорового быта;</p> <p>других факторов нездорового образа жизни.</p> |

Табл. 2

Перечень федеральных проектов НП «Демография» [3].

| № п/п | Наименование федерального проекта |
|-------|--|
| 1 | Финансовая поддержка семей при рождении детей (Финансовая поддержка семей при рождении детей) |
| 2 | Содействие занятости женщин-создание условий дошкольного образования для детей в возрасте до трех лет (Содействие занятости женщин-доступность дошкольного образования для детей в возрасте до трех лет) |
| 3 | Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения (Старшее поколение) |
| 4 | Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек (Укрепление общественного здоровья) |
| 5 | Создание для всех категорий и групп населения условий для занятий физической культурой и спортом, массовым спортом, в том числе повышение уровня обеспеченности населения объектами спорта, а также подготовка спортивного резерва (Спорт-норма жизни) |

Табл. 3

Цели госпрограммы «Развитие здравоохранения» [9].

| Номер цели | Целевой показатель |
|------------|--|
| Цель 1 | Снижение к 2024 году смертности населения трудоспособного возраста до 350 случаев на 100 тыс. населения |
| Цель 2 | Снижение к 2024 году смертности от болезней системы кровообращения до 450 случаев на 100 тыс. населения |
| Цель 3 | Снижение к 2024 году смертности от новообразований, в том числе от злокачественных, до 185 случаев на 100 тыс. населения |
| Цель 4 | Снижение к 2024 году младенческой смертности до 4,5 случая на 1 тыс. родившихся живыми |

нее 400 г;

адекватная физическая активность (не менее 150 мин. умеренной или 75 мин. интенсивной физической нагрузки в неделю);

нормальное (не выше 5,0 г NaCl в сутки) потребление соли;

употребление алкоголя не более 168 г чистого этанола в неделю для мужчин и не более 84 г – для женщин» [5].

«Опрос ЗОЖ-2019» (рисунок 1) определил пять регионов России с наиболее высокой долей населения, ведущего ЗОЖ: 1) Ингушетия – 48,8%; 2) Республика Крым – 29,2%; 3) Республика Адыгея

– 28,8%. 4) Чувашская Республика – 24,7%; 5) Воронежская область – 24,2%.

Показатели по ЗОЖ Москвы и Санкт-Петербурга составили 8,8% и 6,8%, соответственно [6].

Вместе с тем, эксперты подчеркивают, что указанные региональные статистические данные по ЗОЖ не согласовываются с информацией Росстата о количестве (доле) людей старше 70 лет, проживающих в соответствующих регионах. Например, тройку лидеров по данному показателю составляют Рязанская область – 12,2%, Тамбовская и Тульская области – 12,1% [7], а Воронежская область, являющаяся пятой в списке лидеров по ЗОЖ – состоит в перечне 10-ти регионов РФ, в которых больше

всего проживает людей в возрасте 70 и более лет с долей 11,3%. Другим ярким примером является Республика Ингушетия, где населения, ведущего ЗОЖ, проживает 48,8%, а людей в возрасте 70 и более лет – всего 3,9%.

Самые низшие позиции в указанном рейтинге ЗОЖ (пятерка аутсайдеров) занимают Чукотский автономный округ с показателем 0,4%, Республика Тыва – 1,1%, Ненецкий автономный округ – 2,1%, Хабаровский край – 2,2%, Забайкальский край – 3,3%. Более детальная информация представлена на рис. 2.

Российские ученые, занимающиеся проблемами демографии, развитием человеческого капитала и ЗОЖ, связывают незначительное количество людей в РФ, ведущих ЗОЖ с низким потреблением овощей и фруктов населением страны. Так, например, А. Коротаев считает: «Здорово тянет вниз общую долю опроса потребление овощей и фруктов, так как потребляющих эти искомые 400 г в России мало. Для очень большого количества семей свежие фрукты и овощи вообще недоступны. Их низкое потребление является еще и важным фактором повышенной смертности». По мнению ученого, низкий показатель Чукотского АО объясняется аномальными природными условиями, а также «серьезными проблемами с курением и употреблением крепкого алкоголя» [8].

Важным, с точки зрения эволюции государственной политики по формированию ЗОЖ населения, является постановление Правительства РФ от 26.12.2017 N 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [9]. Данная госпрограмма призвана достичь к 2024 году четырех главных целей, изложенных ниже в таблице 3.

Структурно данная Программа состоит из восьми подпрограмм (направлений), реализация, которых будет осуществляться в 2019-2024 годы, более детально подпрограммы представлены в таблице 4.

Как следует из вышеизложенного, именно в рамках направления (подпрограммы) № 1 «Совершенствование оказания медицинской помощи, включая профилактику заболеваний и формирование здорового образа жизни» реализуется комплекс мероприятий, направленных на формирование у населения навыков ЗОЖ и увеличения общей продолжительности жизни.

Указанные мероприятия начали реализовываться с 1 января 2019 года (срок окончания – 31 декабря 2024 г.) посредством двух ФП: «Укрепление общественного здоровья» и «Старшее поколение».

По нашему мнению, формирование благоприятной для здоровья политики требует объединения совместных усилий управленцев всех уровней, во всех сферах государственного и частного секторов. Но для этого необходимо осознавать ответственность за состояние общественного здоровья (межотраслевая координация, а также межсекторальная ответственность).

Не менее важным является осуществление единой кадровой политики и инновационного развития охраны здоровья, информатизации охраны здоровья, модернизации системы финансового обеспечения, предоставления медицинской помощи, законодательного и нормативно-правового обеспечения [10].

В последнее время в разных странах наблюдается беспрецедентный поток идей – от технологий, которые сохраняют здоровье, формируют убежденность у населения относительного ведения ЗОЖ, до политических идеалов и продуктивной практики, имеющей преобразовательный характер. Инновационные подходы позволили странам улучшить охрану здоровья при существенно низких затратах, что объясняет, почему со временем ослабла корреляция между прибылью и не связанными с доходами измерениями.

Следует отметить такие инновации, которые создают возможности:

переход на потребление населением безопасных и здоровых продуктов питания (разработка и осуществление мер, которые позволят отказаться от использования ГМО при создании продуктов питания, включая отказ от применения стимуляторов роста в животноводстве, птицеводстве и др.);

формирование механизмов, обеспечивающих доступность населения к различным спортивным объектам и сооружениям с целью обеспечения людям возможности заниматься физической культурой и массовым спортом (повышение роли в данном процессе региональных властей);

реализация программ (разной направленности) социальной помощи и поддержки семей по вопросам организации семейного досуга и отдыха, физического воспитания детей и подростков, проведения и дальнейшего развития спортивных и туристических форумов;

внедрение (с учетом адаптации под различные организационные структуры) современных программ противодействия стрессовым факторам (их нивелирование) в организациях, на производстве и конкретных рабочих местах (программы управления стрессами); данные программы должны составить основу охраны психического здоровья работающего взрослого населения;

развитие доступной инфраструктуры для формирования ЗОЖ с учетом четырех составляющих здоровья;

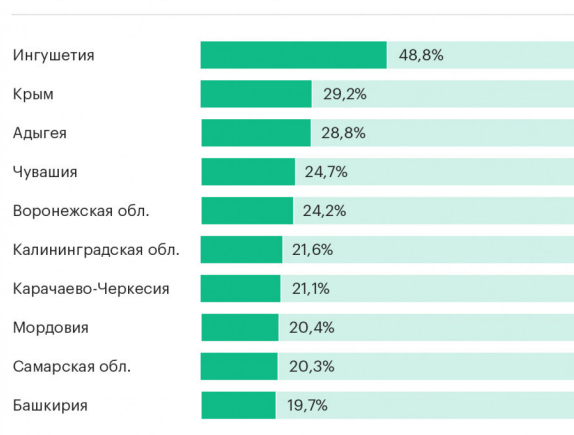
содействие изготовлению и размещению программ в средствах массовой информации относительно популяризации ЗОЖ.

Российскими учеными и представителями профессионального медицинского сообщества уже продолжительное время обосновывается необходимость выделения механизмов по формированию ЗОЖ в приоритетное направление государственной политики.

Исходя из буквы и духа проанализированных нами выше нормативно-правовых актов, можно

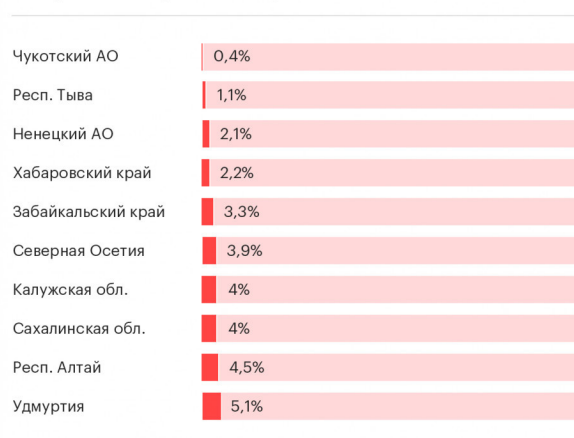
Направления (подпрограммы) Программы «Развитие здравоохранения» [9]

| Направления (подпрограммы) Программы «Развитие здравоохранения» | Наименование направления (подпрограммы) |
|---|--|
| Направление 1 | «Совершенствование оказания медицинской помощи, включая профилактику заболеваний и формирование здорового образа жизни» |
| Направление 2 | «Развитие и внедрение инновационных методов диагностики, профилактики и лечения, а также основ персонализированной медицины» |
| Направление 3 | «Развитие медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения, в том числе детей» |
| Направление 4 | «Развитие кадровых ресурсов в здравоохранении» |
| Направление 5 | «Развитие международных отношений в сфере охраны здоровья» |
| Направление 6 | «Экспертиза и контрольно-надзорные функции в сфере охраны здоровья» |
| Направление 7 | «Медико-санитарное обеспечение отдельных категорий граждан» |
| Направление 8 | «Информационные технологии и управление развитием отрасли» |

Регионы с наиболее высокой долей людей, ведущих здоровый образ жизни

Источник: ЕМИСС

© РБК, 2019

Рис.1. Регионы с наиболее высокой долей людей, ведущих здоровый образ жизни**Регионы с наиболее низкой долей людей, ведущих здоровый образ жизни**

Источник: ЕМИСС

© РБК, 2019

Рис.2. Регионы с наиболее низкой долей людей, ведущих здоровый образ жизни

сделать вывод о том, что в РФ на законодательном уровне установлено положение, при котором государственная политика в области здравоохранения основывается на принципах признания ЗОЖ, а также физической культуры и спорта важнейшими факторами всестороннего развития личности и необходимой составляющей укрепления и улучшения здоровья населения нашей страны.

Литература

1. *Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 51.*
2. *Ашгабадская декларация по профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями в контексте положений политики Здоровье-2020. Ашгабад, Туркменистан 4 декабря 2013 г. [Электронный ресурс] // URL: http://www.enr.aibn.int/__data/assets/pdf_file/0004/236191/Ashgabat-Declaration-4-December-2013-Rus.pdf*
3. *Паспорт национального проекта «Демография» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16) // URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения: 30.11.2019).*
4. *Паспорт федерального проекта «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек» [Электронный ресурс] // URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/047/184/original/наспортФПУкрепление_общественного_здоровья.pdf?1567700975*
5. *Приказ Минэкономразвития России, Федеральной службы государственной статистики от 29.03.2019 N 181 «Об утверждении методики расчета показателя «Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни (процент)» // URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения: 30.11.2019).*
6. *Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). [Электронный ресурс] // URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/59457> (дата обращения: 17.11.2019).*
7. *Федеральная служба государственной статистики (Росстат). – Официальный сайт // URL: <http://www.gks.ru/>*
8. *Росстат впервые назвал число ведущих здоровый образ жизни россиян. [Электронный ресурс] // URL: https://www.rbc.ru/society/08/11/2019/5de41d349a7947456b9d9bca?from=from_main (дата обращения: 17.11.2019)*
9. *Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 (ред. от 18.10.2019) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».*
10. *Независимый институт социальной политики. Официальный сайт // URL: <http://www.socpol.ru/>*

Рекомендации Европейского кардиологического общества 2019 года по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии

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

Recommendations of the European society of cardiology 2019 for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism

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

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

Ключевые слова: Европейские рекомендации, острая тромбоэмболия, легочная гипертензия, стратификация риска, диагностика, лечение, профилактика рецидива, посттромбоэмболический синдром

Резюме

Рекомендации европейского кардиологического общества 2019 года по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии

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

Новые рекомендации, представленные на ежегодном конгрессе Европейского кардиологического общества в 2019 году, расширили представления о ведении больных с предполагаемой и верифицированной острой тромбоэмболией легочной артерии. В рекомендациях широко освещаются вопросы стратификации риска (указаны ценность фиксированных и скорректированных по возрасту значений уровня D-димеров и роль ранней диагностики дисфункции правого желудочка (ПЖ) в стратификации риска), стратегия лечения в острой фазе заболевания с учетом прогностических критериев и гемодинамической стабильности пациента (выбор наиболее оптимальной тактики лечения с учетом клинических шкал риска, сопутствующей патологии и наличия дисфункции ПЖ). Обсуждаются варианты длительности и режимов антикоагулянтной терапии для предупреждения рецидива заболевания (перспективы применения прямых оральных антикоагулянтов в качестве альтернативы антивитамино-К препаратам), ведение пациентов с острой тромбоэмболией легоч-

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

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

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

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

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

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

ной артерии на фоне онкологических заболеваний (в качестве альтернативы НМГ у пациентов с активным раком может быть использован ривароксан или эдоксабан) и во время беременности (при выявлении ТЭЛА высокого риска у беременных должно быть рассмотрено проведение тромболитической или эмболэктомии, прямые пероральные антикоагулянты противопоказаны во время беременности и лактации), а также подходы к ранней диагностике и ведению больных с посттромбоэмболическим синдромом (через 3-6 мес. после эпизода ТЭЛА необходимо оценить состояние пациентов: наличие легочной гипертензии, симптомы, функциональный статус, при необходимости – уровень NT-proBNP).

Ключевые слова: Европейские рекомендации, острая тромбоэмболия, легочная гипертензия, стратификация риска, диагностика, лечение, профилактика рецидива, посттромбоэмболический синдром

Abstract

Recommendations of the european society of cardiology 2019 for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism

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

New recommendations presented at the annual Congress of the European society of cardiology in 2019 have expanded the understanding of the management of patients with suspected and verified acute pulmonary embolism. The recommendations cover the issues of risk stratification (the value of fixed and age-adjusted values of D-dimer levels and the role of early diagnosis of right ventricular dysfunction in risk stratification), the treatment strategy in the acute phase of the disease, taking into account prognostic criteria and hemodynamic stability of the patient (the choice of the most optimal treatment strategy taking into account clinical risk scales, concomitant pathology and the presence of right ventricular dysfunction). Options for the duration and modes of anticoagulant therapy to prevent relapse are discussed (prospects for the use of direct oral anticoagulants as an alternative to anti-vitamin-K drugs), management of patients with acute pulmonary embolism against the background of cancer (as an alternative to low-molecular-weight heparins in patients with active cancer, rivaroxban or edoxaban can be used) and during pregnancy (if high-risk PE is detected in pregnant women, thrombolysis or embolectomy should be considered, direct oral anticoagulants are contraindicated during pregnancy and lactation), as well as approaches to early diagnosis and management of patients with post-thromboembolic syndrome (3-6 months after a PE episode, it is necessary to assess the condition of patients: the presence of pulmonary hypertension, symptoms, functional status, and, if necessary, the level of NT-proBNP).

Key words: guidelines of the European Society of Cardiology, acute pulmonary thromboembolism, risk stratification, diagnostics, treatment, prevention of the recurrent thromboembolism, postthrombotic syndrome

На конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) 2019 года представлены новые рекомендации по диагностике и лечению острой легочной эмболии, которые стали логическим продолжением рекомендаций 2014 года. Вместе с тем изменения коснулись ключевых моментов, которые долгое время оставались спорными [1]: 1) диагностической ценности фиксированных и скорректированных по возрасту значений уровня D-димеров и безопасности основных лучевых методов диагностики острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с учетом их информативности; 2) принципов оценки степени тяжести острой ТЭЛА и ее прогноза, критериев гемодинамической нестабильности пациента и роли ранней диагностики дисфункции правого желудочка (ПЖ) в стратификации риска; 3) алгоритмов ведения пациентов в острой фазе заболевания, принципах выбора оптимальной тактики лечения с учетом клинических шкал риска, сопутствующей патологии и наличия дисфункции ПЖ; 4) перспективы применения прямых оральных антикоагулянтов в качестве альтернативы антивитамина К (АВК) препаратам

и необходимость повторного обследования через 3-6 месяцев для выявления факторов риска, повышающих вероятность рецидива ТЭЛА, и обоснования продления антикоагулянтной терапии; 5) возможности назначения редуцированных доз прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для продленной антикоагулянтной терапии после первых 6 месяцев лечения; 6) особенностей ведения пациентов с острой ТЭЛА на фоне беременности и у пациентов с онкологическими заболеваниями; 7) определения посттромбоэмболического синдрома, критериев хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной болезни, а также алгоритмов лечения данной патологии.

Обновленная информация о лабораторной и лучевой диагностике острой тромбоэмболии легочной артерии

Повышение уровня D-димера в плазме крови больных с острыми тромботическими событиями связано с активацией процессов фибринообразования и фибринолиза. Определение D-димера (вы-

сокочувствительным количественным методом) имеет доказанное значение для исключения венозных тромбозных событий при слабой или умеренной клинической вероятности и используется в соответствии с рекомендованным алгоритмом. Точка отсечения (cut-off) определена как 500 мкг/л FEU (фибриногеновых единиц). Одновременно с внедрением данных рекомендаций в клиническую практику стали накапливаться сведения о повышении уровня D-димера у лиц > 50 лет даже вне тромбозного события или подозрения на последнее. На основании многочисленных исследований и клинико-лабораторных сопоставлений стало понятно, что фиксированная точка отсечения теряет свою диагностическую ценность в старшей возрастной группе, при воспалении, у госпитализированных больных, беременных и при обострении соматической патологии за счет снижения специфичности результатов измерения до 10 % в возрасте старше 80 лет. В Рекомендациях по диагностике и лечению острой ТЭЛА 2019 года впервые появилось указание на возможность коррекции количественных значений точки отсечения D-димера в соответствии с возрастом и клинической вероятностью (класс рекомендаций IIa, уровень B) [1]. Эти рекомендации основаны на данных международного проспективного наблюдательного исследования, в ходе которого у 3346 больных была успешно использована валидированная ранее формула расчета точки отсечения для острой ТЭЛА: возраст × 10 мкг/л для пациентов старше 50 лет.

Таким образом, Рекомендации 2019 года подтвердили необходимость обязательного (класс рекомендаций I, уровень A) использования D-димера в диагностических целях для амбулаторных пациентов или у больных, доставленных в приемное отделение, при условии низкой или умеренной клинической вероятности ТЭЛА. Предпочтение отдается высокочувствительному методу измерения, а фиксированная точка отсечения концентрации D-димера в стандартном алгоритме должна быть заменена на уровень, адаптированный к возрасту у лиц старше 50 лет (IIa B) и соотношенный с клинической вероятностью (IIa B). Необходимо отметить, что в рекомендациях не обозначены единицы измерения (фибриногеновые FEU или D-димерные DDU), что оставляет некоторую недосказанность и сложность в практическом использовании теста при наличии тест-систем, работающих с DDU единицами измерения в нг/мл. [2].

Крайне актуальным в эру высокой доступности и широкой распространенности КТ-исследований остается вопрос о радиационной безопасности, поднятый в рамках новых рекомендаций по диагностике и лечению острой ТЭЛА. В новых рекомендациях выбор диагностического метода основан на двух ключевых моментах: безопасности, с одной стороны, и высокой чувствительности и специфичности, с другой стороны.

Безусловно, КТ-ангиопульмонография (КТ-АПГ)

по-прежнему остается одним из основных методов диагностики, особенно когда речь идет о гемодинамически нестабильных пациентах. Остальные категории пациентов требуют применения других алгоритмов обследования. С точки зрения оценки безопасности лучевых методов диагностики отмечено, что эффективная доза при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), в среднем, составляет 2 мЗв, при КТ-АПГ — 3-10 мЗв, при инвазивной АПГ — 10-30 мЗв. Кроме того, обращается особое внимание на значительное повышение эффективной дозы на молочные железы при КТ-АПГ у молодых женщин, в особенности беременных и кормящих, что служит веским основанием использовать перфузионную сцинтиграфию легких у данной категории пациентов. В целом новые рекомендации предлагают более активно использовать вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких у пациентов без гемодинамических нарушений, выделяя ее в отдельную диагностическую стратегию. Помимо молодых, беременных и кормящих подобный выбор особенно актуален для пациентов низкого риска, а также для пациентов с аллергией на рентгеноконтрастные препараты или имеющих тяжелую почечную недостаточность. К сожалению, в большинстве наших медицинских учреждений вентиляционная сцинтиграфия легких недоступна. Поэтому, согласно новым рекомендациям, допустимо проведение только перфузионной сцинтиграфии легких у пациентов с отсутствием изменений на рентгеновском снимке. Также в качестве альтернативы может быть рассмотрена однофотонная эмиссионная КТ в сочетании с низкодозной бесконтрастной КТ легких (ОФЭКТ/КТ).

Помимо важной диагностической информации, данные, полученные при КТ-АПГ, могут применяться и с прогностической целью, при использовании оценки соотношения конечно-диастолического диаметра ПЖ и левого желудочка (ЛЖ). Поэтому в описании протокола КТ-АПГ врач-рентгенолог обязательно должен указывать величину данного показателя.

Что касается магнитно-резонансной томографии (МРТ) легочной артерии, то она по-прежнему не рекомендуется для исключения острой ТЭЛА в силу низкой чувствительности метода и малой доступности в отделениях неотложной помощи, а также в связи с высоким процентом непоказательных в отношении диагностики МРТ-сканов. Также не рекомендуется в дополнение к КТ-АПГ проводить КТ-венографию.

Отдельно следует отметить, что рутинное проведение контрольных КТ-исследований пациентам с подтвержденным диагнозом ТЭЛА не рекомендуется. В качестве стратегии обследования пациентов предлагается проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких только через 3-6 месяцев адекватной антикоагулянтной терапии у пациентов, предъявляющих жалобы и имеющих со-

ответствующие отклонения по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). В случае выявления вентиляционно-перфузионного несоответствия пациент должен быть направлен в экспертный центр легочных гипертензий для дальнейшего диагностического поиска [1, 2].

Стратификация риска при острой тромбоэмболии легочной артерии — ключевой момент в выборе стратегии лечения

В Рекомендациях 2019 года, как и в версии 2014 года, стратегия лечения определяется в зависимости от риска развития неблагоприятного исхода в первые 30 дней после эпизода острой ТЭЛА. По мере расширения лечебных возможностей, в том числе внедрения эндоваскулярных методов лечения, становится крайне важной максимальная объективизация принадлежности больного к той или иной группе риска с целью выбора наиболее эффективного подхода в лечении. В этой связи новые рекомендации формулируют несколько новых тезисов.

Во-первых, в новых рекомендациях четко сформулированы критерии гемодинамической нестабильности больного с выделением трех основных клинических вариантов: остановки кровообращения, обструктивного шока и персистирующей гипотензии. Наличие любого из этих состояний позволяет отнести пациента в группу высокого риска и автоматически обсуждать тактику первичной реперфузии. При отсутствии нестабильности гемодинамики в дебюте заболевания рекомендуется дальнейшая стратификация риска острой ТЭЛА, поскольку это имеет значение для принятия решения о возможности ранней выписки больного из стационара. Для разделения пациентов между категориями промежуточно-высокого и промежуточно-низкого риска экспертами по-прежнему рекомендована комбинированная оценка признаков дисфункции ПЖ с учетом данных ЭхоКГ, КТ-АПГ, уровня биомаркеров

повреждения миокарда (тропонин I) и сердечной недостаточности (натрийуретический пропептид), а также с учетом сопутствующей патологии и наличия отягощающих состояний (шкала PESI) [1, 2].

Вторым, не менее важным аспектом новых рекомендаций является более пристальное внимание к дисфункции ПЖ, наличие которой у пациентов из группы промежуточного риска указывает на необходимость тщательного мониторинга гемодинамики для своевременной диагностики декомпенсации с целью применения спасительной реперфузионной терапии. Пациенты с отсутствием признаков дисфункции ПЖ и/или имеющие нормальные уровни сердечных биомаркеров по-прежнему принадлежат к категории промежуточно-низкого риска. Принципиально новым положением является рекомендация оценки дисфункции ПЖ у пациентов с исходно «низким риском», вычисленным на основании шкалы оценки клинического состояния — шкалы PESI (Табл. 1).

Эта рекомендация сформулирована на основании результатов метаанализа, включавшего в себя 21 когортное исследование с оценкой 3295 пациентов с острой ТЭЛА «низкого риска» по данным индекса PESI-I-II или sPESI-0. В этой группе у 34% больных имелись признаки дисфункции ПЖ, по данным ЭхоКГ или КТ-АПГ, что увеличивало риск смерти по любой причине в 4,19 раза (95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,39-12,58). Повышение уровня тропонина I также было ассоциировано с сопоставимым увеличением риска смерти [3]. Таким образом, продемонстрировано явное несоответствие в оценке прогноза гемодинамически стабильных больных при использовании клинических прогностических шкал и при использовании признаков дисфункции ПЖ. Поэтому до выяснения клинических последствий подобных расхождений в оценке прогноза пациентов с признаками дисфункции ПЖ или повышением маркеров поражения миокарда экспертами рекомендовано, несмотря на низкий

Табл. 1

Рекомендации по стратификации риска пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

| Рекомендации | Класс рекомендаций | Уровень доказательства |
|---|--------------------|------------------------|
| Начальная стратификация риска предполагаемой или подтвержденной ТЭ, основанная на наличии гемодинамической нестабильности, рекомендуется для выявления пациентов с высоким риском ранней смертности | I | B |
| У пациентов без гемодинамической нестабильности рекомендуется дальнейшая стратификация пациентов с острой ТЭ на категории среднего и низкого риска | I | B |
| У пациентов без гемодинамической нестабильности следует использовать правила клинического прогнозирования, учитывающие тяжесть легочной эмболии и сопутствующую патологию, предпочтительно шкалы PESI или sPESI, для оценки риска в острой фазе легочной эмболии | IIa | B |
| Оценка ПЖ с помощью методов визуализации или лабораторных биомаркеров должна быть рассмотрена даже при наличии низкого PESI или отрицательного sPESI | IIa | B |
| У пациентов без гемодинамической нестабильности использование валидированных шкал, сочетающих клинические, визуализационные и лабораторные прогностические факторы, связанные с ТЭ, может рассматриваться для дальнейшей стратификации тяжести острого эпизода ТЭ | IIb | C |

индекс PESI или sPESI, равный 0, относить больных к категории промежуточно-низкого риска.

Важным моментом в Рекомендациях 2019 года является более точное определение понятия дисфункции ПЖ, к критериям которого эксперты относят такие простые для выполнения ЭхоКГ показатели, как соотношение диаметров конечно-диастолических размеров ПЖ и ЛЖ ≥ 1 и TAPSE (систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана) < 16 мм. Актуализирована роль КТ-АПГ как метода, позволяющего выявить дисфункцию ПЖ.

Лечение тромбоэмболии ветвей легочной артерии в остром периоде

Гемодинамические и респираторные нарушения у пациентов с ТЭЛА являются основной причиной развития неблагоприятных исходов. Поэтому неотложная медицинская помощь прежде всего должна быть направлена на их коррекцию.

В новой версии рекомендаций впервые появляется формальный критерий, необходимый для решения вопроса о назначении ингаляции увлажненного кислорода, — уровень сатурации менее 90%. В отношении респираторной поддержки рассматривается широкий спектр методов — от высокопоточной ингаляции кислорода и неинвазивной вентиляции легких до управляемой искусственной вентиляции легких (ИВЛ), но предпочтение, по мнению экспертов, следует отдавать неинвазивным методам. Рекомендации по расчету дыхательного объема (6 мл/кг) и допустимому уровню пикового давления в дыхательных путях (30 мм рт. ст.) при проведении ИВЛ остаются прежними.

В 2019 году в клинических рекомендациях впервые появился раздел, посвященный лечению правожелудочковой недостаточности у больных с легочной эмболией: прежней остается рекомендация использовать умеренную нагрузку объемом (инфузия не более 500 мл кристаллоидов за 15-30 минут). Несмотря на то, что в повседневной клинической практике необходимость использования катехоламинов у пациентов с нестабильной гемодинамикой обычно не вызывает сомнений, впервые рекомендация по использованию вазопрессорной (норадреналин 0,1-1,0 мкг/кг/мин) и инотропной (добутамин 2-20 мкг/кг/мин) с классом IIa, уровнем доказательности «С» появилась в клинических рекомендациях по лечению легочной эмболии только сейчас.

Также впервые рекомендуется рассматривать возможность применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) (IIb C) в комбинации с проведением хирургической эмболэктомии или катетерными методами лечения, в случаях рефрактерного шока или остановки кровообращения, и эта позиция основана на результатах нескольких недавно опубликованных исследований. При этом, на сегодняшний день данные об эффективности изолированного использования ЭКМО противоречивы. В случае развития остановки кровообра-

щения рекомендуется проведение расширенного комплекса реанимационных мероприятий в соответствии с действующими рекомендациями.

Проведение тромболитической терапии у пациентов с массивной ТЭЛА и обструктивным шоком относится к рекомендациям I класса, разрешено использовать рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, стрептокиназу и урокиназу. Наилучшие результаты достигаются в первые 48 часов с момента появления симптомов, однако системный тромболизис при наличии показаний может применяться вплоть до 14-х суток заболевания.

Класс рекомендаций по использованию хирургической эмболэктомии и катетерных методов (аспирационной, механической, реолитической тромболитической и комбинированных техник) повышен с уровня IIb до IIa. Однако доказательства эффективности данных методов получены преимущественно из регистровых исследований, и отдаленные результаты изучены недостаточно.

Наконец, новой позицией в рекомендациях является использование мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов высокого риска и, в отдельных случаях, промежуточного риска, исходя из доступных ресурсов и уровня экспертизы в каждом конкретном стационаре (класс рекомендации IIa). Данная рекомендация базируется на современном системном видении организации экстренной помощи и может быть реализована с привлечением специалистов на удаленной основе, то есть с использованием телемедицинских технологий [1].

Таким образом, новые рекомендации по лечению легочной эмболии содержат детализированное описание подходов к лечению обструктивного шока (гемодинамической поддержки, восстановления перфузии) и поддерживают командный подход к лечению наиболее тяжелых пациентов.

В приложении к основному тексту представлен более детализированный алгоритм, в котором при подозрении на ТЭЛА высокого риска рекомендуется регистрация электрокардиограммы, выполнение ЭхоКГ и немедленное начало инфузии нефракционированного гепарина, ингаляции кислорода, внутривенное введение жидкости в объеме 200-500 мл и, при необходимости, инфузии вазопрессоров и/или инотропов и респираторной поддержки в качестве первого этапа оказания помощи. Если стабилизации состояния пациента добиться не удастся, следует рассматривать возможность подключения ЭКМО. Затем предполагаются верификация диагноза с помощью КТ и проведение реперфузионной терапии: системного тромболизиса либо хирургического лечения (эмболэктомии или катетерных методов лечения) [2].

Главной иллюстрацией Рекомендаций 2019 года, отражающей их структуру и основные позиции, является схематическое представление стратегии оказания помощи пациенту с острой ТЭЛА в зависимости от результатов стратификации риска. В сравнении с Рекомендациями 2014 года данная

схема имеет два существенных отличия. Во-первых, из стратегии исключена диагностическая часть — речь идет о подходах к лечению у пациентов с уже установленным диагнозом острой легочной эмболии. Во-вторых, первоначальную стратификацию между группами промежуточного и низкого риска предлагается проводить не на основании оценки только по шкалам PESI или sPESI, как ранее, а на основании комбинации признаков, включающих, помимо названных шкал, также наличие или отсутствие дисфункции ПЖ и оценку по шкале Nestia, учитывающей общий риск и коморбидность (в частности, геморрагический риск, болевой синдром, нарушения функции почек и печени, иные показания к госпитализации продолжительностью более суток).

Пациенты, не имеющие клинических признаков тяжести заболевания (оценка по шкалам), других оснований для госпитализации и ограничений в доступности медицинской помощи на амбулаторном этапе, могут быть выписаны на амбулаторное лечение. В случае наличия факторов, ограничивающих доступность амбулаторной помощи (включая необходимую социальную поддержку), рекомендуется госпитализация.

При наличии критериев тяжести заболевания и/или дисфункции ПЖ дальнейшая стратификация риска между группами промежуточно-высокого и промежуточно-низкого рисков осуществляется на основании оценки уровня тропонина. Все пациен-

ты из вышеперечисленных групп риска должны быть госпитализированы, а больные с повышением уровня тропонина — находиться под мониторингом наблюдением. Пациенты с нестабильной гемодинамикой на ранних этапах оценки должны быть выделены в отдельную когорту, нуждающуюся в гемодинамической поддержке и реперфузионной терапии в кратчайшие сроки.

Важнейшим первым шагом новой стратегии, отличающим ее от предыдущей версии клинических рекомендаций, является назначение антикоагулянтной терапии всем пациентам с верифицированной ТЭЛА, независимо от группы риска, включая пациентов низкого риска, которые должны быть выписаны на амбулаторное лечение.

Принципы наблюдения и лечения больного в отдаленные сроки после тромбоза легочной артерии

Новые рекомендации ESC/ERS предписывают назначение антикоагулянтов всем больным ВТЭО на срок 3 месяца и более. В отличие от формулировки «не менее 3 месяцев» это настраивает на обязательный поиск аргументов в пользу продленной терапии.

Продление антикоагулянтной терапии по истечении 3-месячного периода обязательной антикоагуляции, рекомендуемой любому пациенту с установленным диагнозом венозной тромбоза, должно определяться риском ее рецидива. Новые

Табл. 2

Риск рецидива ВТЭ/ТЭЛА после 3-месячного лечения антикоагулянтами

| Риск рецидива | Категория фактора риска исходных ВТЭ/ТЭЛА | Примеры |
|----------------------|---|---|
| Низкий (<3% в год) | Крупные преходящие или обратимые ФР с >10-кратным риском рецидива | <ul style="list-style-type: none"> • Операция под общим наркозом >30мин • Травма с переломами • Постельный режим в стационаре ≥3 дней из-за острого/обострения хронического заболевания |
| Средний (3-8% в год) | Крупные преходящие или обратимые ФР с ≤10-кратным риском рецидива | <ul style="list-style-type: none"> • Госпитализация с острым заболеванием, длительностью <3 дней • Постельный режим вне стационара ≥3 дней из-за острого заболевания • Прием эстрогенов • Гормональная контрацепция • Беременность, послеродовой период |
| | Не злокачественные персистирующие ФР | <ul style="list-style-type: none"> • Воспаление толстого кишечника • Активное аутоиммунное заболевание |
| | Нет выявляемых ФР | |
| Высокий (>8% в год) | | <ul style="list-style-type: none"> • Активное ЗНО • Повторный эпизод ВТЭ/ТЭЛА в отсутствие крупных преходящих или обратимых ФР • Антифосфолипидный синдром |

рекомендации предлагают классифицировать факторы риска рецидива венозных тромбоемболий (ВТЭ) в соответствии с высоким, средним или низким риском рецидива (Табл. 2).

Отмечено, что чем выше риск первичного эпизода ВТЭ, тем ниже риск рецидива повторного события; и наоборот, чем менее значимым является фактор риска, на фоне которого произошло событие, тем выше риск рецидива. Так, низкий риск рецидивов (менее 3% в год) ожидается у больных, имеющих в момент развития первичного эпизода венозной тромбоемболии большие обратимые (транзиторные) факторы, связанные с более чем 10-кратным повышением риска по сравнению с пациентами без фактора риска. Наличие обратимых (транзиторных) факторов, связанных с менее чем 10-кратным увеличением риска первичной венозной тромбоемболии, указывает на средний риск рецидива (3-8% в год). Средний риск рецидива имеют и больные, имеющие постоянные (персистирующие) факторы риска (без онкологического заболевания), например, воспалительное заболевание кишечника или аутоиммунные заболевания в активной фазе. К этой же группе риска рецидива отнесены и лица без установленных факторов риска первичной тромбоемболии. Высокий риск рецидива ТЭЛА (более 8% в год) имеют больные с активным онкологическим процессом, а также перенесшие один или несколько предыдущих эпизодов ВТЭ в отсутствие основного обратимого (транзиторного) фактора и лица с антифосфолипидным синдромом.

Следует подчеркнуть, что приведенные в качестве примеров факторы риска ВТЭ не соответствуют перечню риск-факторов ВТЭО, которые представлены в 3-м разделе рекомендаций. Факторы риска ВТЭО в этих двух разделах имеют существенные различия по своим позициям и уточняющим характеристикам, поэтому не могут быть отождествлены. Очевидно, что не все факторы риска ВТЭО достаточно оценены с позиций риска рецидивов. В частности, касательно вопроса тромбофилий, относящихся к группе факторов умеренного риска ВТЭ, определенных рекомендаций не сформулировано.

Нужна ясная позиция и в выборе антикоагулянта. Хотелось бы, чтобы этот вопрос получил квалифицированную оценку в рекомендациях и не ограничивался бы только антифосфолипидным синдромом, при выявлении которого рекомендуется длительная терапия антагонистами витамина К, так как прямые оральные антикоагулянты оказались менее эффективными в предотвращении рецидивов ВТЭ.

Система стратификации на основе рисков рецидива кажется привлекательной, однако она не предлагается к практическому использованию, и в рекомендациях по срокам антикоагулянтной терапии нет ссылки на высокий, средний или низкий риск рецидива. Возможно, по мере накопления сведений о рисках рецидива ВТЭ при преимущественном применении новых оральных антикоагулянтов система

стратификации рисков будет усовершенствована, что существенно упростит принятие практических решений.

На сегодняшний день лечение пероральными антикоагулянтами в течение неопределенного срока рекомендовано пациентам, имеющим рецидив ВТЭ, не связанный с основным обратимым (транзиторным) фактором риска, оно может быть рассмотрено пациентам с первым эпизодом ТЭЛА без выявленного фактора риска, с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с малым обратимым (транзиторным) фактором риска, или если первый эпизод связан с постоянным (персистирующим) фактором риска.

Термины «спровоцированный» или «неспровоцированный» эпизод ВТЭ не рекомендованы к использованию, поскольку потенциально вводят в заблуждение и затрудняют принятие решения относительно продолжительности антикоагулянтной терапии.

При проведении продленной терапии должны учитываться риски кровотечений, и не стоит пренебрегать возможностью уменьшения дозы антикоагулянта по истечении 6 месяцев терапии, что опирается на доказательную базу, касающуюся применения аписабана и ривароксабана.

Литература

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geer-sing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2019;1-61. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
2. Авдеев С. Н., Вавилова Т. В., Гончарова Н. С., Карелкина Е. В., Карпова А. В., Нифонтов Е. М., Новиков В. К., Симанова М. А., Яковлев А. Н., Моисеева О. М. Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоемболии легочной артерии 2019 года: комментарии специалистов Российского кардиологического и респираторного обществ. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(6):584-603. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-584-603
3. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Abrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):902-910.

Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

Уважаемые авторы!

Редакция «Крымского терапевтического журнала» предлагает Вам строго соблюдать требования к статьям, предоставляемых в наш журнал. Эти условия основаны на требованиях ВАК Российской Федерации. Статьи публикуются на русском и английском языках.

Правила рецензирования статей, поступающих в журнал, изложены на сайте нашего журнала - crimtj.ru

Текст набирается в форматах, совместимых с MS Office, без ручных переносов. Шрифт - 12 пунктов, межстрочный интервал -2, Размер листа А4, поля не менее 2 см. Помимо электронной формы, желательно предоставлять печатный вариант статьи. Объем статей не должен превышать: оригинальные исследования – полторы тысячи слов, обзор или лекция - трех тысяч слов, краткая информация или случай из практики – 750 слов.

На первой странице указываются в следующем порядке: название статьи, фамилии и инициалы авторов, учреждение, где работают авторы, город, страна (для иностранцев), ключевые слова.

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Цель работы», «Материал и методы» «Результаты и обсуждение» «Выводы».

Все рисунки представляются только в формате TIFF, JPEG или PNG с качеством 300-600 dpi или CorelDraw! или SVG.

Не следует размещать иллюстрации в исходном тексте рукописи. Рекомендуется вставить в текст статьи ссылки, указывающие на желаемые места привязки иллюстраций к тексту, а сами рисунки предоставлять в виде отдельных файлов.

Рисунки, которые являются скриншотами слайдов презентаций PowerPoint, не принимаются. Если вы хотите разместить их в нашем журнале, они должны быть заново созданы в графическом редакторе и соответствовать указанному выше формату.

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

В тексте оригинальной статьи может быть не более 2 таблиц или иллюстраций. В лекционной или обзорной статье объем таблиц и иллюстраций суммарно не может превышать 10% объема текста. Каждая таблица должна иметь номер и название.

Математические формулы подаются только в виде рисунков в форматах, указанных выше.

Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках. Список литературы оригинальных статей не должен превышать 15 ис-

точников, а для лекций и обзоров – 40 источников. Если статья имеет четыре автора или больше, нужно указать трех первых авторов, а затем пишется «и др.». В оригинальных статьях должны преобладать ссылки на источники литературы не старше 5 лет.

Вам необходимо предоставить данные об авторах статьи: имя, фамилию, отчество (всё – полностью), место работы, должность, учёную степень, адрес учреждения, номер контактного телефона, e-mail.

В публикациях должна применяться система СИ и международные (непатентованные) названия фармакологических препаратов. Торговые названия препаратов подаются в разделе «Материалы и методы».

Каждая статья должна иметь резюме на русском и английском языках. Оно содержит полное название статьи, инициалы и фамилии авторов. Объем резюме составляет 150-250 слов. Аннотация должна полно отражать структуру, содержание статьи и выводы, иметь ключевые слова

Редакция оставляет за собой право по собственному усмотрению и без дополнительных согласований с авторами, сокращать и исправлять предоставленные статьи, а также публиковать статьи в виде коротких сообщений или аннотаций.

Направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или посланных в другие редакции не допускается.

Авторы несут ответственность за научное и литературное содержание представленного материала, цитат, ссылок. Рукописи, CD, DVD, рисунки, фотографии и другие материалы, присланные в редакцию, не возвращаются.

Все статьи, направляемые для публикации в Крымском терапевтическом журнале, проходят проверку на плагиат

Направляемые в нашу редакцию статьи должны соответствовать требованиям «Положения об этике научных публикаций в журнале «Крымский терапевтический журнал», которое доступно на сайте нашего журнала.

Факт предоставления Вами статьи для публикации в «Крымском терапевтическом журнале» свидетельствует о том, что Вы ознакомились с настоящими «Условиями публикации», полностью с ними согласны, и обязуетесь их соблюдать.

Редакция КТЖ