

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

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

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal
of Internal Diseases

К
Т
Ж

№4 / 2024 год / www.crimtj.ru

№4

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

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

ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal
of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

Выходные данные

Учредитель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Адрес учредителя: 295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4

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

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

№4, 2024 г.

Издатель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Адрес издателя: 295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4

Адрес редакции: 295051, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

Отпечатано в типографии «ИП Костянчук О.П.»

Адрес типографии: 297501, Симферопольский р-н, с. Молодёжное, ул. Строителей, д.9, кв. 13

Е-mail: crimtj@mail.ru

Интернет-сайт: crimtj.ru

Тираж: 1000 экз.

Телефон +79788752152

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

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Дата выхода в свет 15.01.2025 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 Özkan, Анкара, Турция

А.В. Кубышкин, г. Симферополь

А.В. Петров, г. Симферополь

С.И. Жадько, г. Симферополь

©Крымский терапевтический журнал

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. VERNADSKY,
ORDER OF THE RED BANNER OF LABOR MEDICAL INSTITUTE
NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY

CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский
терапевтический журнал

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

Frequency: quarterly

Published from 2004.

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

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

#4, 2024

Editor: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky,

Editor address: Vernadsky Ave, 4, Simferopol, 295007, Republic of Crimea

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

E-mail: crimtj@mail.ru

Internet site: crimtj.ru

Phone: +79788752152

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

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

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

At a reprint the reference to the journal required

Russian scientific-practical journal

Editor-in-Chief

IL Kliaritskaia, Simferopol

Assistant of editor-in-chief

YA Moshko, Simferopol

Executive secretary

IA Iskova, Simferopol

Executive editor

EV Maksimova, Simferopol

Editorial Board

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

Editorial Council Members

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

Содержание

Лекции и обзоры

Современные направления диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	5
<i>И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Т.А. Цапак</i>	
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и коморбидные состояния	13
<i>К.Г. Бондарь, И.Л. Кляритская</i>	
Vavero VII — обновление консенсуса по портальной гипертензии	28
<i>И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди</i>	
Вибрационно-контролируемая транзистентная эластография печени у пациентов с «жировой болезнью печени» с учетом новой номенклатуры.....	51
<i>Е.И. Стилиди, И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова</i>	
Качество жизни и оценка изменений его параметров у больных циррозом печени (обзор литературы).....	59
<i>Ю.О. Жариков, А.Н. Шилова, В.Д. Смыслова, С.О. Редина, Р.В. Масленников, Т.С. Жарикова, Понтес-Сильва А.</i>	

В помощь практическому врачу

Лекарственные поражения печени: современный взгляд на проблему (часть 1)	65
<i>И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди, Ю.А. Мошко, Е.И. Григоренко</i>	

Мировые новости

Анафилактический шок как мультидисциплинарная проблема. Обновленные клинические рекомендации российской ассоциации алергологов и клинических иммунологов и общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».....	74
<i>О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей</i>	
Обзор рекомендаций ESC по артериальной гипертензии 2024: что нового?.....	79
<i>Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, В.В. Килесса, Э.Ю. Турна</i>	

Оригинальные исследования

Алгоритмизация ситуационных задач для студентов по дисциплине «профессиональные болезни, военно-полевая терапия» специальности 32.05.01 «Медико-профилактическое дело»	85
<i>А.Г. Братухин, Е.А. Братухина, Н.А. Гетман, Е.Н. Котенко</i>	
Влияние магнитного корректора осанки на дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника у пациентов с паническими расстройствами	91
<i>У.А. Исламова, Р.Г. Хабчабов, Э.Р. Махмудова, А.А. Абдуллаев, Р.М. Гафурова, А.А. Анатова, М.А. Джанбулатов</i>	
Особенности пневмоний у пациентов с ХОБЛ при наличии сердечно-сосудистой коморбидности.....	99
<i>Т.А. Душеба, А.В. Модык, И.И. Дубровская</i>	
«Трудный» пациент с холестатическим заболеванием печени: клинический случай.....	103
<i>И.Л. Кляритская, Т.А. Цапак, В.В. Кривой, И.А. Иськова</i>	

Contents

Lectures and Reviews

Modern directions of diagnostics of gastroesophageal reflux disease.....	5
<i>I.L. Kiliaritskaia, V.V. Krivoi, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak</i>	
Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and comorbid conditions	13
<i>K.G. Bondar, I.L. Kiliaritskaia</i>	
Baveno VII – Portal Hypertension Consensus Update	28
<i>I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Krivoy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi</i>	
Vibration-guided transient elastography of the liver in patients with “steatotic liver disease” using a new nomenclature	51
<i>E.I. Stilidi, I.L. Kiliaritskaia, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko, I.A. Iskova</i>	
Quality of life and assessment of changes in its parameters in patients with liver cirrhosis: a review	59
<i>Yu.O. Zharikov, A.N. Shilova, V.D. Smyslova, S.O. Redina, R.V. Maslennikov, T.S. Zharikova, A. Pontes-Silva</i>	

To help the practitioner

Drug-induced liver damage: a modern view of the problem (part 1)	65
<i>I.L. Kiliaritskaia, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi, Y.A. Moshko, E.I. Grigorenko</i>	

World News

Anaphylactic shock as a multidisciplinary problem. Updated clinical recommendations of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists and the All-Russian Public Organization Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists.....	74
<i>Kryuchkova O.N., Itskova E.A., Turna E.U., Lutay U.A., Kryuchkov D.Y., Romanenko I.G., Dzhereley A.A</i>	
Review of the 2024 esc guidelines on arterial hypertension: what is new?.....	79
<i>Y.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itzkova, V.V. Kilessa, E.U. Turna</i>	

Original articles

Algorithmization of situational problems for students in the discipline “occupational diseases, military field therapy” specialty 32.05.01 “Medical and preventive care”	85
<i>A.G. Bratukhin, E.A. Bratukhina, N.A. Getman, E.N. Kotenko</i>	
The Effect of Magnetic Posture Corrector on Degenerative-Dystrophic Diseases of the Spine in Patients with Panic Disorders	91
<i>U.A. Islamova, R.G. Khabchabov, E.R. Makhmudova, A.A. Abdullaev, R.M. Gafurova, A.A. Anatova, M.A. Dzhanbulatov</i>	
Peculiarities of pneumonia in patients with COPD in the presence of cardiovascular comorbidity ..	99
<i>T.A. Dusheba, A.V. Modyk, I.I. Dubrovskaya</i>	
A “difficult” patient with cholestatic liver disease: a clinical case	103
<i>I.L. Kiliaritskaia, T.A. Tsapyak, V.V. Krivoy, I.A. Iskova</i>	

Современные направления диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

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

Modern directions of diagnostics of gastroesophageal reflux disease

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

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Институт «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, Лионский консенсус

Резюме

Современные направления диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

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

Лионский консенсус 2.0 содержит обновленное определение ГЭРБ, где приведены окончательные диагностические критерии ГЭРБ, дополнительные показатели, которые консолидируют или опровергают диагноз ГЭРБ при пограничных значениях основных критериев. Проведена оценка с позиции доказательной медицины степени ассоциации симптомов с эпизодами рефлюкса. В зависимости от исходного клинического диагноза, недоказанной или доказанной ГЭРБ определяет диагностические стратегии и варианты обследования, определяющие дальнейшую стратегию оказания медицинской помощи и персонализацию лечения больных ГЭРБ. У пациентов с ранее не диагностированной ГЭРБ (недоказанная ГЭРБ) показано проведение длительной беспроводного мониторинга рН или стандартного рН/рН-имедансметрии на фоне отмены антисекреторных препаратов, в то время как пациенты с убедительными признаками ГЭРБ (доказанная ГЭРБ) и сохраняющимися симптомами обследуются с использованием рН-импеданс мониторинга на фоне оптимизированной антисекреторной терапии. Основные изменения по сравнению с первыми критериями Лионского консенсуса включают включение эзофагита степени В по Лос-Анджелеской классификации в качестве убедительного доказательства ГЭРБ, описание показателей и их пороговых значений для длительной беспроводной рН-метрии и включение параметров диагностики рефрактерной ГЭРБ при обследовании на фоне антисекреторной терапии при доказанной ГЭРБ. Критерии, имевшие недостаточную диагностическую значимость в постановке диагноза и выборе тактики лечения ГЭРБ, были исключены из диагностического алгоритма. В целом персонализация обследования и ведения в рамках консенсуса в соответствии с уникальными проявлениями каж-

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. kliariz@yandex.ru

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

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

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

дого пациента позволяет оптимизировать диагностический поиск и лечение ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, Лионский консенсус.

Abstract

Modern directions of diagnostics of gastroesophageal reflux disease

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

The Lyon Consensus 2.0 contains an updated definition of effective GERD, where the final diagnostic criteria for GERD, additional indicators that consolidate or refute the diagnosis of GERD at borderline values of the main criteria. An assessment was made from the standpoint of evidence-based medicine of the degree of association of symptoms with reflux episodes. Depending on the initial clinical diagnosis, unproven or proven GERD determines diagnostic strategies and examination options that determine the further strategy of medical care and personalization of treatment for patients with GERD. In patients with previously undiagnosed GERD (unproven GERD), long-term wireless pH monitoring or standard pH/pH-impedance is indicated against the background of discontinuation of antisecretory drugs, while patients with convincing signs of GERD (proven GERD) and persistent symptoms are examined using pH-impedance monitoring against the background of optimized antisecretory therapy. The main changes compared to the first Lyon Consensus criteria include the inclusion of Los Angeles Classification B esophagitis as a strong evidence of GERD, a description of the parameters and their thresholds for long-term wireless pH-metry, and the inclusion of diagnostic parameters for refractory GERD during examination against the background of antisecretory therapy for proven GERD. Criteria that had insufficient diagnostic significance in establishing the diagnosis and choosing the treatment tactics for GERD were excluded from the diagnostic algorithm. In general, personalization of the examination and management within the framework of the consensus in accordance with the unique manifestations of each patient allows for optimization of the diagnostic search and treatment of GERD.

Key words: gastroesophageal reflux disease, diagnostics, Lyon consensus.

Сегодня гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) находится в центре внимания первичного звена, гастроэнтерологов, а также хирургов всего мира. Согласно данным статистики, распространенность ГЭРБ в мире колеблется от 8 до 33%, охватывая все возрастные группы обоих полов. Расходы на диагностику и лечение заболевания (в основном за счет применения ингибиторов протонной помпы – ИПП) только в США оцениваются в 9-10 млрд долларов в год. Следует отметить, что эпидемиологические исследования свидетельствуют о растущей заболеваемости ГЭРБ, особенно в странах Азии. Расширяется понимание различных проявлений ГЭРБ, улучшаются методы диагностики, появляются клинически важные достижения в ведении этих пациентов, а также в хирургическом и эндоскопическом лечении ГЭРБ [1, 2]. Однако, по-прежнему, обсуждаются вопросы критериальной диагностики, связанные со сложностями верификации объективных симптомов заболевания. За последние несколько лет опубликована серия важных консенсусов, посвященных вопросам диагностики и лечения ГЭРБ: рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Сеульский консенсус 2021, рекомендации Юго-Восточной Азии (ЮВА) по менеджменту ГЭРБ легкой и умеренной выраженности, рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology, ACG) 2022 [1, 3]. В апреле 2024 г. увидели свет обновленные рекомендации Лионского консенсуса [2].

Целью данной статьи является обзор данного документа и анализ возможностей адаптации к российской клинической практике в помощь практикующим врачам.

В консенсусе указывается, что современное определение ГЭРБ, включает не только наличие сопутствующих беспокоящих пациента симптомов, но и требует убедительных доказательств патологии, связанной с рефлюксом, при эндоскопическом исследовании и/или pH-мониторинге, с использованием критериев Лионского консенсуса.

Введенный термин «пригодной для действий» (actionable) ГЭРБ, подразумевает клинические ситуации, требующие назначения длительной кислотосупрессивной терапии, повышения дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) или требующие интервенционных вариантов лечения ГЭРБ с использованием лапароскопической фундопликация, магнитного усиления сфинктерной функции (МУСФ), эндоскопических методов терапии или бариатрических операций, где важна высокая уверенность в диагнозе ГЭРБ. Это обусловлено тем, что не все «причиняющие беспокойство» симптомы пациента могут быть напрямую связаны с рефлюксом содержимого желудка в пищевод, и наличия их одних недостаточно для постановки окончательного клинического диагноза [2].

Обновленный консенсус дифференцирует симптомы ГЭРБ в зависимости от выраженности их ассоциации с ГЭР. Типичные симптомы ГЭРБ включают изжогу, боль в груди и регургитацию.

При этом ощущение жжения (изжога) или боли за грудиной (после исключения её кардиологической этиологии) рассматриваются как взаимозаменяемые жалобы в оценке ответа на эмпирическую антисекреторную терапию [4]. Но, несмотря на эффективность коротких курсов антисекреторной терапии, у 2/3-3/4 пациентов с изжогой и у половины пациентов с некардиальной болью в груди, регистрируемый среди них 10-25% уровень эффективности плацебо говорит порой о недостаточности использования одного этого критерия для постановки окончательного диагноза ГЭРБ. Необходимо учитывать, что изжога и загрудинная боль могут обуславливаться нарушениями моторики пищевода (например, ахалазией) и вовлечением механизмов нарушения взаимодействия мозг-кишечник [2, 5].

Внутрипищеводная манометрия высокого разрешения (ВМВР) позволяет исключить ахалазию у лиц, не отвечающих на ИПП. И хотя результаты ВМВР не могут диагностировать ГЭРБ, аномалии морфологии EGJ (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), нарушенный барьер EGJ и снижение моторики пищевода согласно Чикагской классификации 4.0 часто связаны с аномальным АЕТ или эрозивным эзофагитом, что позволяет использовать эти результаты в качестве подтверждающих для диагностики ГЭРБ [6, 7].

Регургитация, легкое ощущение кислого или горького содержимого желудка во рту, часто не полностью устраняется одной только кислотной супрессией. Она может быть важным механизмом рефрактерной ГЭРБ, приводящей к клинически значимому, постепенному снижению качества жизни, поскольку сохраняющиеся эпизоды ГЭР на фоне антисекреторной терапии трансформируются из кислотного в слабокислый или некислый. К тому же регургитацию приходится дифференцировать от руминации, ошибочно принимаемой за рефрактерную к ИПП ГЭРБ, подсознательно усвоенной постпрандиальной модели поведения, корректирующуюся только с помощью поведенческой терапии [6, 7].

Несмотря на неоднозначную связь отрыжки с ГЭРБ, в консенсусе отмечено, что отрыжка может быть частью патофизиологии ГЭР, провоцировать который могут как супрагастральная (когда проглатываемый воздух перед отрыжкой не достигает желудка), так и гастральная отрыжка (поступление в пищевод воздуха из проксимального отдела желудка во время преходящего расслабления НПС). При этом отрыжка (и ее отсутствие, абеллхия) также может быть частью поведенческих синдромов, не сопровождающихся патологическим ГЭР [10].

Хронический кашель и ощущение хрипов за грудиной, по сравнению с типичными симптомами, имеют значительно более низкую вероятность прямой связи с ГЭР. Хронический кашель может являться гиперреактивной реакцией, в которой ГЭР является одним из нескольких триггеров приступов кашля, наравне с резким изменением температуры

или влажности, продолжительным разговором, резкими запахами или ароматами, пищевыми триггерами и постназальным затеком. В тоже время рефлюксат, аспирированный в дыхательные пути, может вовлекаться в процесс отторжения трансплантата после трансплантации легких и участвовать в патогенезе идиопатического легочного фиброза [2, 11].

В недавнем мета-анализе ощущение хрипов за грудиной и астма редко обуславливались ГЭР, а антисекреторная терапия редко обеспечивала улучшение контроля бронхиальной астмы. Поэтому при их ассоциации в Лионском консенсусе отсутствуют рекомендации назначения эмпирической терапии ИПП [2].

Отмечена недостаточность данных влияния терапии ГЭРБ при globus, а в единственном исследовании, на которое ссылаются авторы, висцеральная гиперчувствительность и гипербдительность на фоне сопутствующей тревожности, рассматриваются основными патофизиологическими механизмами, дополнительная терапия рекомендуется только при выявлении вторичных этиологических факторов [12].

Еще более противоречивые данные отмечены в отношении ассоциации ГЭР с охриплостью голоса, першения и боли в горле, при том, что эти симптомы часто коррелируют с когнитивными процессами вне зависимости от наличия ГЭРБ [13].

Дисфагия может быть следствием стриктур пищевода, вызванных рефлюксом или выраженного эрозивного эзофагита, первичная дисфагия без изжоги, особенно с застреванием болюса, может указывать на эозинофильный эзофагит или нарушение моторики.

ГЭР маловероятно может выступать этиологическим фактором эпигастральных и абдоминальных симптомы (тошнота, боль в животе), где pH-метрия обычно не рекомендуется, за исключением ошибочной интерпретации изжоги как жжения в эпигастрии [2].

Экспертами отмечается, что назначение эмпирической антисекреторной терапии оправдано только при типичных (изжога, боль в груди, регургитация) симптомах ГЭРБ, купирующихся на фоне лечения и отсутствии «симптомов тревоги» [2].

Сохраняется приверженность использования в Лос-Анджелесской классификации эрозивного эзофагита для обеспечения унифицированной глобальной стратификации видимых типичных рефлюкс-индуцированных повреждений слизистой оболочки пищевода и ГЭРБ-ассоциированных осложнений (стриктур пищевода, пищевод Барретта) [2, 14, 15].

Первоначальные данные об ассоциации эзофагита степени А с более продолжительным временем закисления пищевода (АЕТ), по сравнению с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) (9,3% против 6,7%, соответственно) не подтвердились ни в первом, ни во втором пересмотре Лионского консенсу-

са. Параллельно были описаны случаи диагностики эзофагита степени А у 5-7,5% здоровых людей, делавшие неубедительным его в качестве критерия ГЭРБ. А исходные данные об отсутствии достоверных различий в АЕТ при эзофагите степени В и С (13,7% против 11,7%), подтвердились в последующем при беспроводной рН-метрии (8,23% против 9,95%) и рН-импедансметрии (6,0% против 8,7%, соответственно). Более того, ответ на терапию ИПП в этих группах достоверно не отличается (74% против 70%), а степень D ассоциируется с самым высоким средним АЕТ (19,1%) [2, 14, 15].

Результаты этих исследований продемонстрировали, что, в отличие от постулатов первого Лионского консенсуса, эзофагит степени В является убедительным доказательством ГЭРБ наравне с эзофагитом классов С и D, гистологически верифицированным пищеводом Барретта и пептической стриктурой пищевода и не требует проведения рН-метрии для подтверждения патологического ГЭР перед назначением терапии. Однако при планировании инвазивных вариантов лечения отмечается необходимость исключения перекреста ГЭРБ с фенотипами DGBI [16].

Отмечена низкая вероятность обнаружения тяжелого эзофагита при проведении ЭГДС после 8 недель антисекреторной терапии, поскольку на фоне приема ИПП заживление слизистой оболочки пищевода происходит примерно в 80% случаев. Поэтому для постановки окончательного клинического диагноза у ранее не обследованных пациентов и фенотипирования ГЭРБ, эндоскопию следует проводить через 2-4 недели после отмены ИПП. При слишком рано проведенной ЭГДС может наблюдаться более низкая степень эзофагита или его отсутствие, что ведет к ошибочной классификации фенотипа ГЭРБ и назначения лечения. Так, наблюдаемый в клинических исследованиях примерно 70% уровень эндоскопического рецидива эзофагита через 6 месяцев после отмены ИПП, вероятно, связан с его тяжестью до лечения. В небольшом проспективном исследовании 12 пациентов с излеченным эзофагитом степени С по LA прекращение терапии вело к рецидиву уже через 1 недели у 10 пациентов, а у 5 пациентов рецидив эзофагита степени С наблюдался через 2 недели. Однако эти результаты не обязательно могут быть экстраполированы на эзофагит более низкой степени [2, 16].

Сохранение воспалительных и/или фиброзных поражений слизистой оболочки, эзофагит степени В, С и D и рецидивирующая пептическая стриктура на ЭГДС спустя 8 недель терапии оптимизированной антисекреторной терапии, несмотря на снижение начальной степени эзофагита, указывают на рефрактерную ГЭРБ.

Отмечена значимость специализированной гистопатологическая оценка биопсий пищевода и особенно использование электронной микроскопии для выявления расширенных межклеточных пространств могут дифференцировать ГЭРБ, рутинная

биопсия малоинформативная в подтверждении или опровержении диагноза ГЭРБ. Кроме того, при рефрактерной изжоге, отсутствии дисфагии или эндоскопических изменений диагностическое значение биопсии пищевода в диагностике эозинофильного эзофагита минимально (0% и 1,9%, соответственно), и поэтому не рекомендуется без клинических проявлений (например, дисфагии) или характерной эндоскопической картины [2, 17, 18, 19].

При доступности, длительная беспроводная рН-метрия при антисекреторной терапии является предпочтительным диагностическим инструментом при недоказанной ГЭРБ и может обеспечить наивысшее диагностическое значение при продолжительности исследования 96 часов.

У около 70% пациентов с симптомами ГЭРБ на ЭГДС слизистая оболочка пищевода не имеет патологических изменений. Таким пациентам для оценки АЕТ, во время эндоскопической процедуры, с целью сокращения времени постановки диагноза и повышения комфортности диагностических процедур, предложено устанавливать беспроводной рН-зонд на срок до 96 часов, нивелирующий ежедневные колебания АЕТ. Говорится о более высокой прогностической значимости данных беспроводной рН-метрии, получаемых за 72-96 часов, по сравнению с данными получаемыми за первые 48 часов наблюдения (площадь под кривой (AUC) 0,63 для 96 часов данных против 0,57 для 48 часов, $p=0,01$). На основании этих данных, несмотря на отсутствие высококачественных прямых сравнительных исследований, делается вывод о неоспоримом преимуществе 96-часовой, по сравнению с 24-часовой, рН-метрией. Показано, что третий и четвертый дни беспроводной рН-метрии позволяют точнее определять преобладание физиологического или патологического паттерна АЕТ, позволяя отменить прием ИПП при выявлении доминирующего физиологического паттерна, персонализируя назначение ИПП, что невозможно при более коротких периодах исследования. Однако отмечается низкий уровень применения данной методики вследствие ограниченной доступности, спорной целесообразности и высокой стоимости во всем мире. Поэтому амбулаторная рН-метрия ГЭР с помощью стандартного зонда является по-прежнему актуальным исследованием, предпочтение которому каждый врач будет отдавать, принимая во внимание доступность диагностических методик, их стоимость и состояние пациента [20, 21, 22].

Импеданс-рН-метрия, на фоне отмены ИПП, обеспечивает не только сопоставимые 24-часовой зондовой и беспроводной рН-метрии в первый день мониторинга данные АЕТ, но и позволяет обнаруживает большее число эпизодов ГЭР из-за более высокой чувствительности импеданса при их идентификации независимо от рН. Точный подсчет эпизодов ГЭР предсказывает вероятность ассоциации симптомов ГЭРБ, особенно при ГЭР с преобладанием регургитации, хотя неточность автоматизированного анализа

требуется обязательной врачебной интерпретации данных исследования. Кроме того, использование рН-импедансометрии вместо рН-метрии позволяет дифференцировать функциональную изжогу и гиперчувствительность к рефлюксу, поскольку дополнительные эпизоды рефлюкса, выявленные независимо от рН болюса на рН-импедансометрии, могут ассоциироваться с симптомами. Измерение базового уровня ночного импеданса, MNBI (СНБИ) с помощью рН-импедансометрии обеспечивает дополнительные доказательства повреждения ГЭР слизистой оболочки, в то время как индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны, PSPW (ПГПВ), остается преимущественно исследовательским инструментом, полезным для фенотипирования, а не для диагностики ГЭРБ [23, 24, 25].

Более высокое диагностическое значение рН-импедансометрии у пациентов с «изолированными» экстраэзофагеальными симптомами обуславливается низкой распространенностью у них высоких значений АЕТ и повышенной чувствительностью в оценке ассоциации рефлюкс-симптом и MNBI из-за возможности регистрировать не кислые ГЭР. Результаты рН-импедансометрии у 156 пациентов с хроническим кашлем показали более высокую вероятность ответа на ИПП при патологическом АЕТ и низком MNBI. В небольших проспективных когортах пациентов с ЛОР-симптомами вовлечения гортани и ларингоскопическими проявлениями, характерными для ГЭР, ГЭРБ на рН-импедансометрии подтверждалась менее, чем у пятой части пациентов независимо от жалоб или результатов ларингоскопии, что показывает её роль в диагностике экстраэзофагеальных симптомов и определении групп пациентов, которым может быть рекомендована антирефлюксная терапия. При этом данное обследование экономически более эффективно, чем эмпирическая терапия ИПП внепищеводных проявлений ГЭРБ, учитывая большое количество пациентов, которым необходимо провести лечение для достижения ответа на ИПП [2].

Амбулаторная рН-импедансометрия является золотым стандартом диагностики наджелудочной отрыжки, определяемой как быстрое антеградное увеличение внутрипищеводного импеданса с последующим быстрым ретроградным снижением до исходных значений. По данным рН-импедансометрии эпизоды наджелудочной отрыжки диагностировались у 48% из 50 пациентов с ГЭРБ (в среднем 13 эпизодов в сутки) по сравнению со средним показателем 2 эпизода у 50% из 10 здоровых добровольцев. Напротив, эпизоды руминации, неотличимые от эпизодов рефлюкса при рН-импедансометрии, обычно распространяются на проксимальный отдел пищевода с быстрым появлением жалоб и более высокой частотой возникновения непосредственно после приема пищи [2, 26].

Таким образом, показано, что рН-импедансометрия вне антисекреторной терапии

имеет те же показания, что и беспроводная рН-метрия, но имеет особое значение при оценке отрыжки, регургитации и супраэзофагеальных или пульмональных проявлениях. Допускается проведение обычной рН-метрии при отсутствии рН-импедансометрии, но с оговоркой, что этот метод не позволяет обнаружить супрагастральную отрыжку или руминацию и, в связи с более низкой чувствительностью в диагностике ГЭР, хуже определяет связь рефлюкса с симптомами.

На фоне проводимой терапии ИПП при оценке только рН регистрируются очень низкие значения АЕТ: в одном из исследований у 131 пациента как с типичными, так и с атипичными симптомами рефлюкса при приеме ИПП однократно и дважды в день медиана АЕТ составила 1,2% и 0,3%, соответственно. Аналогичные значения, при приеме ИПП дважды в день, по данным рН-импедансометрии, зарегистрированы у 66 здоровых добровольцев. И хотя эпизоды кислотного рефлюкса при приеме ИПП обычно становятся слабокислыми или не кислыми, они хорошо визуализируются с помощью рН-импедансометрии, при том, что жалобы, сохраняющиеся у пациента, могут быть обусловлены сохраняющимися эпизодами ГЭР независимо от рН. В исследовании 39 пациентов с рефрактерными к терапии симптомами ГЭРБ, обследованных как на фоне терапии (импеданс-рН-метрия), так и без неё (беспроводная рН-метрия), аномальный АЕТ без терапии был связан со слабокислыми эпизодами рефлюкса на терапии. Кроме того, MNBI, полученный в результате рН-импедансометрии во время приема ИПП, может иметь диагностическое значение, в то время как PSPW остается исследовательским инструментом для дальнейшего фенотипирования пациентов с ранее подтвержденной ГЭРБ [27, 28, 29].

Данные амбулаторной импеданс-рН-метрии на фоне антисекреторной терапии могут помочь в принятии решений относительно интервенционных методов терапии ГЭРБ. В рандомизированном исследовании, сравнивающем антирефлюксные хирургические операции (АРХО) с медикаментозным лечением у пациентов с изжогой, не полностью ответивших на ИПП, несмотря на низкую вероятность патологического ГЭР при мониторинге рН-импеданса (78 пациентов из начальной когорты из 366 пациентов, 21%), АРХО приводили к облегчению симптомов у 67% из 27 пациентов, по сравнению с 28% при продолжении медикаментозного лечения ($p < 0,001$). В другом исследовании, при использовании в качестве диагностических критериев рН-импедансометрии АЕТ > 4,0% и/или > 80 эпизодов ГЭР, у 85 пациентов с изжогой и регургитацией при приеме ИПП два раза в день с ранее установленным диагнозом ГЭРБ, у 85% отмечалось улучшение симптомов после МУСФ, особенно когда регургитация была доминирующим симптомом (93%) по сравнению с изжогой (60%). Патологические показатели рН-импедансометрии при терапии ИПП один раз в день нормализовались при назначении максималь-

ной дозы ИПП у 71,1% из 45 пациентов с ранее сохранявшимися жалобами. Кроме того в ретроспективном анализе, 89% из 38 пациентов с рефрактерными жалобами и аномальными показателями рН-импедансометрии на фоне приема максимальных доз ИПП отмечали улучшение самочувствия после АРХО [2].

Таким образом, у пациентов с подтвержденной ГЭРБ и сохраняющимися симптомами рН-импедансометрия во время терапии может помочь проведение фенотипирования пациентов и выявить сохраняющийся патологический ГЭР, который может купироваться АРХО [2].

В недавнем исследовании, оценивавшем различные пороговые значения АЕТ при беспроводной рН-метрии, АЕТ < 4,0% имело наивысшее прогностическое значение для решения об отмене ИПП при сохранении минимального уровня жалоб. Эти данные перекликались с результатами исследований у здоровых добровольцев, также продемонстрировавших преобладание медианного значения АЕТ < 4,0%, подтверждая позицию Лионского консенсуса, рассматривающего АЕТ < 4,0% как физиологическое воздействие кислоты на слизистую пищевода. Кроме того, при АЕТ < 4,0% в течение всех 4 дней мониторинга, вероятность отмены ИПП возросла в 10 раз, что говорит о прогностическом значении длительности регистрации рН. Таким образом, у пациентов с недоказанной ГЭРБ, которые жалуются на изжогу, регургитацию и/или боль в груди, АЕТ < 4,0% в течение всех дней беспроводной рН-метрии без терапии ИПП исключает ГЭРБ [2].

АЕТ > 6,0% говорит о патологическом времени закисления пищевода. При регистрации АЕТ > 6% на протяжении ≥ 2 дней, пациенты с большей вероятностью будут иметь жалобы, особенно типичные, характерные для ГЭРБ, более высокий балл по опроснику GERDQ, эрозивный эзофагит на ЭГДС и более высокую вероятность необходимости назначения терапии ИПП. Таким образом, АЕТ > 6% по крайней мере в течение 2 дней беспроводного мониторинга рН является диагностическим признаком ГЭРБ, требующей лечения.

Вероятность положительной ассоциации симптома с рефлюксом (> 95%) и/или индекс симптома > 50% повышают уверенность в том, что симптомы могут быть связаны с эпизодами ГЭР. В Римских критериях IV отмечено, что положительная ассоциация рефлюкс-симптом с физиологическим АЕТ говорит о гиперчувствительности к ГЭР как механизме возникновения симптомов, требующего дополнения антисекреторной терапии нейромодуляторами. Однако ассоциация рефлюкс-симптом не всегда может быть надежной, поскольку зависит от своевременности сообщения пациентом о возникших жалобах в течение не более 2 минут [30, 31].

При нахождении АЕТ в диапазоне от 4,0% до 6,0%, необходимо дальнейшее дообследование пациента для решения вопроса о необходимости лечения ГЭРБ, исключая другие состояния, включая

гиперсенситивный пищевод, нарушения моторики и поведенческие расстройства (супрагастральная отрыжка и руминация). Это подтверждается данными исследований на здоровых добровольцах, где 20% обследуемых имели преимущественно пограничные значения АЕТ в течение 4 дней регистрации рН, несмотря на отсутствие симптомов, а пациенты с отсутствием изменений на ЭГДС и эзофагитом степени А имели значения АЕТ, перекрывающие этот пограничный диапазон [2].

Среди различных параметров рН-метрии пищевода, полученных в ходе зондовых исследований, общий показатель АЕТ > 6%, регистрируемый у пациентов без антисекреторной терапии, долгое время считался наиболее воспроизводимым и специфичным показателем для диагностики ГЭРБ, поддающейся медикаментозному или хирургическому лечению. Пороговые значения для показателей рН-импедансометрии были основаны на небольших региональных исследованиях с использованием непоследовательных критериев для подтверждения эпизодов ГЭР. Отмечая эти ограничения, в одном недавнем исследовании был проведен экспертный анализ 391 кривых рН-импедансометрии из стран по всему миру с использованием систем Diversatek или Laborie. Исследователи определили нормативные пороговые значения для АЕТ, которые подтверждают порог Лионского консенсуса (< 4%), со значительными различиями между системами Diversatek (95-й перцентиль 2,8%) и Laborie (95-й перцентиль 5%), а также значительными различиями между странами и регионами. Таким образом, клиническая интерпретация исследований рН-импедансометрии должна учитывать эти существенные системные и региональные различия в нормальных пороговых значениях мониторинга импеданса-рН [2, 32].

При рассмотрении клинической значимости количества эпизодов рефлюкса исследование кривых рН-импеданса 488 пациентов с изжогой, купируемой ИПП, вне терапии и 70 здоровых добровольцев контрольной группы показало, что пороговое значение в 40 эпизодов рефлюкса значительно отличало пациентов от контрольной группы. Анализ 391 исследования рН-импеданса, проведенного на здоровых добровольцах, продемонстрировал системные различия между системами Diversatek (95-й перцентиль, 55 эпизодов) и Laborie (95-й перцентиль, 78 эпизодов) со значительной региональной вариабельностью. Анализ 123 пациентов с неприятной регургитацией на фоне приема ИПП раз в день, рандомизированных на прием ИПП дважды в день или МУСФ, показал, что снижение общего количества эпизодов рефлюкса до физиологического уровня (особенно до <35) ассоциировалось с ответом на терапию, в то время как регистрация более > 80 эпизодов ГЭР перед операцией, несмотря на прием ИПП два раза в день, предсказывала удовлетворительный результатом МУСФ [2].

В исследовании 67 пациентов со слабоекис-

лым рефлюксом (по данным 24-часовой рН-импедансометрии, вне приема без ИПП, с АЕТ < 4,2% и общим количеством эпизодов ГЭР>40), МУСФ приводило к значительному уменьшению выраженности симптомов, связанных с ГЭРБ и улучшению качества жизни. Другое исследование оценило результаты 24-часовой рН-импедансометрии у 72 пациентов с симптомами ГЭРБ до назначения терапии. Используя АЕТ в качестве золотого стандарта для диагностики ГЭРБ, анализ АУС показал, что пороговое значение общего количества эпизодов ГЭР ≥ 41 имело оптимальную чувствительность и специфичность в диагностике ГЭРБ (чувствительность 69,6%, специфичность 80,7%, АУС 0,83, 95% сСІ 0,73-0,92), хотя и не определяло эпизоды рефлюкса как независимый предиктор ГЭРБ [33,34].

Эти данные подтверждают необходимость соблюдения пороговых значений эпизодов рефлюкса для физиологического рефлюкса (< 40 эпизодов рефлюкса) и патологического рефлюкса (> 80 эпизодов рефлюкса), определенных Лионским консенсусом, при этом 40-80 эпизодов рефлюкса считаются недостаточными для постановки диагноза ГЭРБ в качестве отдельного показателя [2].

В ретроспективном исследовании кривых рН-импедансометрии, проведенном на фоне терапии ИПП у 66 здоровых добровольцев, 43 больных ГЭРБ с преобладанием изжоги и 42 с преобладанием регургитации, после объединения двух групп ГЭРБ для ROC-анализа, пороговое значение АЕТ 0,5% предсказывало отсутствие ответа на ИПП с чувствительностью 0,62, специфичностью 0,51, АУС 0,58, $p = 0,22$. Однако пороговое значение количества эпизодов рефлюкса 40 работало значительно лучше с чувствительностью 0,80, специфичностью 0,51, АУС 0,70, $p = 0,002$. Сочетание АЕТ > 4% и > 80 эпизодов ГЭР как прогноз отсутствия ответа на ИПП имело чувствительность и специфичность 0,50 и 0,71; 85% пациентов с этими параметрами, перенесших АРХО или МУСФ по поводу ГЭРБ, отмечали улучшение симптомов. В другом исследовании, 366 пациентов с постоянной изжогой на фоне терапии ИПП дважды в день, пороговое значение АЕТ 4,2% (и/или вероятность положительной ассоциации симптомов) использовалось для определения рефрактерной ГЭРБ; при использовании этого определения 67% из 27 пациентов, рандомизированных в АРХО, улучшились. Эти результаты показывают, что АЕТ 4,0% и 80 эпизодов рефлюкса определяют необходимость эскалации лечения рефлюкса [2].

Базовый импеданс пищевода является маркером целостности слизистой оболочки пищевода и может повысить значимость диагностики ГЭРБ, особенно когда значения АЕТ неубедительны. В оригинальном описании MNBI измеряется как среднее значение трех различных 10-минутных интервалов при нахождении пациента в горизонтальном положении, что исключает влияние на результаты глотков и эпизодов рефлюкса. Другой метод усредняет значения импеданса в течение всего периода гори-

зонтального положения. Оба метода имеют тесную взаимную корреляцию и друг с другом и могут отличать пациентов с ГЭРБ от здоровых людей [35].

Многоцентровое международное исследование результатов рН-импедансометрии у здоровых добровольцев, без ИПП, продемонстрировало пятипроцентный уровень значений MNBI 1500 Ом на 3 и 5 см выше НПС, что подразумевает нарушение целостности слизистой оболочки пищевода ниже этого порога. Было показано, что у пациентов с подтвержденной ГЭРБ на основе аномального АЕТ значения MNBI постоянно находились ниже 1500 Ом, а медиана значения у здоровых добровольцев и пациентов с симптомами ГЭРБ с нормальным АЕТ постоянно > 2500 Ом [35, 36].

Резюмируя приведенные данные, Лионский консенсус развивается в соответствии с достижениями в диагностике ГЭРБ. Ожидается, что использование тестирования при индексной эндоскопии будет расти, поэтому оценка целостности слизистой оболочки с использованием эндоскопического устройства имеет потенциал для направления дальнейшей оценки. Искусственный интеллект, вероятно, повлияет на диагностические и терапевтические парадигмы при ГЭРБ, особенно на интерпретацию мониторинга рефлюкса. Персонализация лечения в соответствии с уникальными проявлениями каждого пациента поможет еще больше оптимизировать диагностику и лечение ГЭРБ.

Литература

1. Белоусова А.Н., Оганезова П.А., Бакулин П.Г. Обзор современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Профилактическая медицина. 2023;26(5):95-101. <https://doi.org/10.17116/profmed20232605195>
2. Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R. et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024 Jan 5;73(2):361-371. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330616. PMID: 37734911;
3. Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino JE. et al. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: expert review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022;20:984-994. doi:10.1016/j.cgh.2022.01.025
4. Gboneim S., Wang J., El Hage Chehade N. et al. Diagnostic accuracy of the proton pump inhibitor test in gastroesophageal reflux disease and non-cardiac chest pain: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2023;57:380-8. doi:10.1097/MCG.0000000000001686
5. Gyawali C.P., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018;154:302-18. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.049
6. Rogers B.D., Rengarajan A., Mauro A. et al. Fragmented and failed swallows on esophageal high-resolution manometry associate with abnormal reflux burden better than weak swallows. *Neurogastroenterol Motil* 2020;32:e13736. doi:10.1111/nmo.13736
7. Rengarajan A., Gyawali C.P. High-resolution manometry can characterize esophagogastric junction morphology and predict esophageal reflux burden. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:22-7. doi:10.1097/MCG.0000000000001205
8. Kabrilas P.J., Howden C.W., Wernersson B. et al. Impact of persistent, frequent regurgitation on quality of life in Heartburn responders treated with acid suppression: a multinational primary care study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1005-10. doi:10.1111/apt.12298
9. Nakagawa K., Sawada A., Hoshikawa Y. et al. Persistent postprandial regurgitation vs rumination in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: identification of a distinct rumination pattern using ambulatory impedance-pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1248-55. doi:10.14309/ajg.0000000000000295
10. Kessing B.F., Bredenoord A.J., Smout A. The pathophysiology, diagnosis and treatment of excessive belching symptoms. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1196-203. doi:10.1038/ajg.2014.165
11. Chung K.F., McGarvey L., Song W.-J. et al. Cough hypersensitivity and

- chronic cough. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:45. doi:10.1038/s41572-022-00370-w
12. Zheng Z., Luo Y., Li J. et al. Randomised trials of proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease in patients with asthma: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11:e043860. doi:10.1136/bmjopen-2020-043860
13. Wong M-W., Hsiao S.-H., Wang J.-H. et al. Esophageal hypervigilance and visceral anxiety contribute to symptom severity of laryngopharyngeal reflux. *Am J Gastroenterol* 2023;118:786-93. doi:10.14309/ajg.0000000000002151
14. Visaggi P., Del Corso G., Gyawali C.P. et al. Ambulatory pH-impedance findings confirm that grade B Esophagitis provides objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2023;118:794-801. doi:10.14309/ajg.0000000000002173
15. Rusu R-I., Fox M.R., Tucker E. et al. Validation of the Lyon classification for GORD diagnosis: acid exposure time assessed by prolonged Wireless pH-monitoring in healthy controls and patients with erosive oesophagitis. *Gut* 2021;70:2230-7. doi:10.1136/gutjnl-2020-323798
16. Rengarajan A., Pomarat M., Zerbib F. et al. Overlap of functional Heartburn and reflux hypersensitivity with proven gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14056. doi:10.1111/nmo.14056
17. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R. et al. ESNM/ANMS consensus paper: diagnosis and management of refractory gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14075. doi:10.1111/nmo.14075
18. Vela M.F., Craft B.M., Sharma N. et al. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2011;106:844-50. doi:10.1038/ajg.2010.476
19. Krugmann J., Neumann H., Vieth M. et al. What is the role of endoscopy and oesophageal biopsies in the management of GERD? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:373-85. doi:10.1016/j.bpg.2013.06.010
20. Yadlapati R., Masibi M., Gyawali C.P. et al. Ambulatory reflux monitoring guides proton pump inhibitor discontinuation in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms: a clinical trial. *Gastroenterology* 2021;160:174-82. doi:10.1053/j.gastro.2020.09.013
21. Hasak S., Yadlapati R., Altayar O. et al. Prolonged Wireless pH monitoring in patients with persistent reflux symptoms despite proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2912-9. doi:10.1016/j.cgh.2020.01.031
22. Yadlapati R., Gyawali C.P., Masibi M. et al. Optimal Wireless reflux monitoring metrics to predict discontinuation of proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol* 2022;117:1573-82. doi:10.14309/ajg.0000000000001871
23. Gyawali C.P., Rogers B., Frazzoni M. et al. Inter-reviewer variability in interpretation of pH-impedance studies: the Wingate consensus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2021;19:1976-1978. doi:10.1016/j.cgh.2020.09.002
24. Frazzoni M., Frazzoni L., Ribolsi M. et al. Applying Lyon consensus criteria in the work-up of patients with proton pump inhibitor-refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:1423-30. doi:10.1111/apt.16838
25. Rengarajan A., Savarino E., Della Coletta M. et al. Mean nocturnal baseline impedance correlates with symptom outcome when acid exposure time is inconclusive on esophageal reflux monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:589-95. doi:10.1016/j.cgh.2019.05.044
26. Sawada A., Guzman M., Nikaki K. et al. Identification of different phenotypes of esophageal reflux hypersensitivity and implications for treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:690-8. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.063
27. Gyawali C.P., Tutuian R., Zerbib F. et al. Value of pH impedance monitoring while on twice-daily proton pump inhibitor therapy to identify need for escalation of reflux management. *Gastroenterology* 2021;161:1412-22. doi:10.1053/j.gastro.2021.07.004
28. Frazzoni M., de Bortoli N., Frazzoni L. et al. The added diagnostic value of postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance in refractory reflux disease studied with on-therapy impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29. doi:10.1111/nmo.12947
29. Frazzoni M., Frazzoni L., Ribolsi M. et al. On-therapy impedance-pH monitoring can efficiently characterize PPI-refractory GERD and support treatment escalation. *Neurogastroenterol Motil* 2023;35:e14547. doi:10.1111/nmo.14547
30. Gyawali C.P., Carlson D.A., Chen J.W. et al. ACG clinical guidelines: clinical use of esophageal physiologic testing. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1412-28. doi:10.14309/ajg.0000000000000734
31. Slaughter J.C., Goutte M., Rymer J.A. et al. Caution about overinterpretation of symptom indexes in reflux monitoring for refractory gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:868-74. doi:10.1016/j.cgh.2011.07.009
32. Sifrim D., Roman S., Savarino E. et al. Normal values and regional differences in Oesophageal impedance-pH Metrics: a consensus analysis of impedance-pH studies from around the world. *Gut* 2020;gutjnl-2020-322627. doi:10.1136/gutjnl-2020-322627
33. Nikolic M., Matic A., Feka J. et al. Expanded indication for magnetic sphincter augmentation: outcomes in weakly acidic reflux compared to standard GERD patients. *J Gastrointest Surg* 2022;26:532-41. doi:10.1007/s11605-021-05152-5
34. Horton A.J., Clayton S.B. Optimization of impedance-measured reflux events in GORD utilizing acid exposure time. *BMC Gastroenterol* 2020;20:179. doi:10.1186/s12876-020-01321-z
35. Hoshikawa Y., Sawada A., Sonmez S. et al. Measurement of esophageal nocturnal baseline impedance: a simplified method. *J Neurogastroenterol Motil* 2020;26:241-7. doi:10.5056/jnm19183
36. Frazzoni L., Frazzoni M., De Bortoli N. et al. Application of Lyon consensus criteria for GORD diagnosis: evaluation of conventional and new impedance-pH parameters. *Gut* 2022;71:1062-7. doi:10.1136/gutjnl-2021-325531

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и коморбидные состояния

К.Г. Бондарь, И.Л. Кляритская

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and comorbid conditions

K.G. Bondar, I.L. Klyaritskaia

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

Ключевые слова: МАЖБП (НАЖБП), МАСГ (НАСГ), дислипидемия, кардиометаболические риски, сахарный диабет 2 типа, ожирение

Резюме

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и коморбидные состояния

К.Г. Бондарь, И.Л. Кляритская

В обзоре представлены данные о метаболически ассоциированной жировой болезни печени, ее связи с дислипидемией и другими коморбидными состояниями (сахарный диабет 2 типа, ожирение). Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных Pubmed, eLIBRARY по следующим ключевым словам: МАЖБП, МАСГ, дислипидемия, кардиометаболические риски, сахарный диабет 2 типа, ожирение. Целью обзора являлось обобщение имеющихся сведений о метаболически ассоциированной жировой болезни печени, связи коморбидных с ней состояний (дислипидемия, ожирение, сахарный диабет 2 типа), а также методах их немедикаментозной и медикаментозной коррекции.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) — это хроническое заболевание печени, распространённость которого, по оценкам экспертов, за последние десятилетия выросла до 25% среди взрослого населения. В настоящее время распространённость МАЖБП уже носит характер пандемии и занимает твердые позиции в списке наиболее распространенных заболеваний печени. Так, согласно крупному исследованию, проведенному в США, МАЖБП находится на первом месте в структуре хронических заболеваний печени среди европеоидной расы и на втором – среди этиологических причин цирроза печени. В связи с этим, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени является прерогативой лечения не только гастроэнтерологов, но и терапевтов, кардиологов, эндокринологов.

Естественное течение метаболически ассоциированной жировой болезни печени подразумевает следующие последовательные стадии: стеатоз печени (в большинстве случаев имеет стабильное течение); стеатогепатит (МАСГ), в 65-75% возможно стабильное течение. В 25-35% случаев МАСГ переходит в фиброз печени, цирроз печени развивается в 9-20% случаев, у 10% пациентов МАЖБП в течение 7 лет переходит в конечную стадию –гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. klr3@yandex.ru

Бондарь Кристина Геннадьевна – аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь.

Ключевые слова: МАЖБП (НАЖБП), МАСГ (НАСГ), дислипидемия, кардиометаболические риски, сахарный диабет 2 типа, ожирение.

Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and comorbid conditions

K.G. Bondar, I.L. Kliaritskaia

The review presents data on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), its association with dyslipidemia and other comorbid conditions (type 2 diabetes, obesity). Literature was searched in Russian and English in the Pubmed and eLibrary databases for the following keywords: MASLD, MASH, dyslipidemia, cardiometabolic risks, type 2 diabetes, obesity. The purpose of the review was to summarize the available information on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, the association of comorbid conditions (dyslipidemia, obesity, type 2 diabetes), as well as methods of their non-drug and drug correction.

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a chronic liver disease, the prevalence of which is estimated to have increased to 25% among the adult population in recent decades. Currently, the prevalence of MASLD already has the character of a pandemic and occupies a firm position in the list of the most common liver diseases. Thus, according to a large study conducted in the USA, MASLD is in the first place in the structure of chronic liver diseases among the caucasian race and in the second place among the etiological causes of cirrhosis of the liver. Therefore, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is the prerogative of treatment not only gastroenterologists, but also physicians, cardiologists, and endocrinologists. The natural course of metabolic associated fatty liver disease implies the following successive stages: liver steatosis (in most cases it has a stable course); steatohepatitis (MASH), a stable course is possible in 65-75%. In 25-35% of cases, MASH passes into liver fibrosis, liver cirrhosis develops in 9-20%, in 10% within 7 years it passes into the final stage – hepatocellular carcinoma (HCC).

Key words: MASLD (NAFLD), MASH (NASH), dyslipidemia, cardiometabolic risks, type 2 diabetes, obesity

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание, при котором выявляется накопление липидов более чем в 5% гепатоцитов (стеатоз) в отсутствие другой легко определяемой причины стеатоза (злоупотребление алкоголем, прием некоторых лекарственных средств, голодание, моногенные заболевания и другие) [1]. НАЖБП охватывает патологический спектр от простого стеатоза до стеатогепатита и цирроза печени [2]. Стеатоз (простой стеатоз) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляют собой два различных патологических состояния (фенотипа) с различным прогнозом [2; 3].

Распространённость метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП), по оценкам экспертов, за последние десятилетия выросла до 25% среди взрослого населения [4; 5]. В настоящее время распространённость МАЖБП уже носит характер пандемии и занимает твердые позиции в списке наиболее распространенных заболеваний печени. Так, согласно крупному исследованию, проведенному в США, МАЖБП находится на первом месте в структуре хронических заболеваний печени среди европеоидной расы и на втором – среди этиологических причин цирроза печени.

Дислипидемия, является возможной причиной МАЖБП, поэтому ведение таких пациентов осуществляется не только у гастроэнтерологов, но и является прерогативой лечения у терапевтов и кардиологов. Естественное течение метаболически ассоциированной жировой болезни печени подраз-

умевает следующие последовательные стадии: стеатоз печени (в большинстве случаев имеет стабильное течение); стеатогепатит (МАСГ), в 65-75% возможно стабильное течение. В 25-35% случаев МАСГ переходит в фиброз печени, цирроз печени развивается в 9-20% случаев, у 10% пациентов МАЖБП в течение 7 лет переходит в конечную стадию – гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

Обсуждается новая номенклатура МАЖБП, над которой работали: Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) и Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), а также Латиноамериканская ассоциация по изучению заболеваний печени (Latin American Association for the Study of the Liver, ALEN) с привлечением специалистов со всего мира, включая гепатологов, гастроэнтерологов, педиатров, эндокринологов, патологов и экспертов в области общественного здравоохранения и ожирения, с использованием Дельфийского метода для создания консенсуса, который был опубликован в 2023 г.: «A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature» [6]. Было утверждено применение объединяющего термина — «жировая болезнь печени» (ЖБП, steatotic liver disease), внутри которого выделяются отдельные заболевания и группы заболеваний (рис. 1).

К жировой болезни печени отнесены:

- метаболически-ассоциированная жировая

болезнь печени (МАЖБП, metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD);

- алкогольная болезнь печени (АБП, alcohol associated steatotic liver disease);
- метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с употреблением избыточного количества алкоголя (МетАБП, metabolic dysfunction and alcohol associated steatotic liver disease, MetALD);
- жировая болезнь печени специфической этиологии;
- криптогенная жировая болезнь печени [6].

Большее количество международных экспертов постановило, что включение в название «метаболической дисфункции» поможет как пациентам, так и медицинским работникам лучше понимать природу заболевания. Большинство респондентов (95%) посчитали, что следует продолжать выделять метаболически-ассоциированный стеатогепатит (МАСГ, metabolic dysfunction associated steatohepatitis, MASH), поскольку он имеет прогностическое значение, а его разрешение является важнейшей целью клинической практики и служит основным критерием эффективности результатов клинических исследований [6]. Введено новое понятие — МАЖБП в сочетании с избыточным употреблением алкоголя (МетАБП) [6].

Российские ученые обсудили аспекты новой номенклатуры и возможности ее использования в РФ и пришли к следующим выводам и рекомендациям: использовать оптимизированные диагностические критерии НАЖБП в клинической практике российских врачей и включить их в новые клинические рекомендации от 2024 г.; для работы с официальной медицинской документацией использовать уже привычные термины «НАЖБП» и «НАСГ» ввиду необходимости применения МКБ-10; в научных целях можно применять новые термины с согласованным и утвержденным переводом на русский язык [7]. Например, МАЖБП – для НАЖБП, метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ) – для НАСГ.

К новым критериям МАЖБП относятся:

Стеатоз печени, выявленный методами визуальной диагностики (ультразвуковое или другие исследования) либо гистологически при выполнении биопсии печени, в сочетании с одним или более из нижеперечисленных факторов кардиометаболического риска.

Факторы кардиометаболического риска / риска развития МАЖБП (согласно текущей терминологии — НАЖБП):

- индекс массы тела > 25 кг/м² (европеоиды) или 23 кг/м² (азиаты), или окружность талии > 94 см (муж.), 80 см (жен.), или другие этнические эквивалентные показатели;
- глюкоза натощак > 5,6 ммоль/л, или постпрандиальная глюкоза > 7,8 ммоль/л, или HbA1c > 5,7%,

или сахарный диабет 2-го типа, или лечение сахарного диабета 2-го типа;

- артериальное давление $\geq 130/80$ мм рт.ст. или гипотензивное лекарственное лечение;
- триглицериды в плазме $\geq 1,70$ ммоль/л или липидснижающее лечение;
- холестерин ЛПВП в плазме < 1,0 ммоль/л (муж.) и < 1,3 ммоль/л (жен.) или липидснижающее лечение [6].

Связь МАЖБП и ССЗ у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

Помимо естественного течения заболевания, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) также неизменно связаны с МАЖБП. Сердечно-сосудистые заболевания являются одними из основных причин смерти и неблагоприятных исходов у пациентов с МАЖБП, являясь второй по распространённости причиной смертности у этих пациентов после цирроза печени и основной причиной смерти [8]. Хотя эти данные подчёркивают центральную роль сердечно-сосудистых заболеваний в прогнозе и естественном течении болезни у пациентов с МАЖБП, до сих пор существует большая неопределённость и споры о механизмах, связывающих МАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания, а также о силе этой связи. С эпидемиологической точки зрения МАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания имеют несколько общих факторов риска, в том числе образ жизни и метаболическую дисфункцию [9]. Предыдущие исследования неизменно указывали на связь между МАЖБП и риском развития нескольких сердечно-сосудистых заболеваний [10], в частности инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ), фибрилляции предсердий (ФП) и сердечной недостаточности (СН) [11]. Патофизиология этой взаимосвязи охарактеризована лишь частично, но она, вероятно, сложная и является результатом взаимодействия различных двунаправленных путей, включая эндотелиальную дисфункцию, сосудистое воспаление и нарушение метаболизма глюкозы и липидов.

Помимо этого, выяснение влияния МАЖБП на развитие ССЗ имеет решающее значение для разработки конкретных стратегий профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и снижения влияния ССЗ на прогноз пациентов с МАЖБП.

В систематическом обзоре и мета-анализе было выявлено, что пациенты с МАЖБП подвергаются более высокому риску ИМ, ишемическому инсульту (ИИ), ФП и СН по сравнению с пациентами без МАЖБП [12-15]. Хотя во всех анализах была обнаружена гетерогенность от умеренной до высокой, результаты были подтверждены в 95% случаев, которые показали значимость для всех исходов, за исключением ИМ. Мета-регрессии показали, что средний возраст и доля мужского пола могут быть существенными модераторами связи между МАЖБП и

ИМ, в то время как тип исследования влиял как на риск ИМ, так и на ИИ у пациентов с МАЖБП [15].

МАЖБП является частью сложного спектра метаболических дисфункций и может способствовать атерогенному липидному профилю, эндотелиальной дисфункции и окислительному стрессу. Тяжесть и стадия МАЖБП, по-видимому, влияют на степень выраженности этих процессов. У пациентов с МАЖБП часто наблюдается системное воспаление, а также часто бывает избыточный вес или ожирение. Все эти факторы могут повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инфаркта миокарда и ишемического инсульта [15].

Взаимосвязь между МАЖБП, СН и ФП на сегодняшний день изучены хуже. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени сама по себе связана с ремоделированием сердца, в том числе с изменениями в структуре левого желудочка и увеличением размера левого предсердия, что может способствовать развитию СН и ФП. Более того, окислительный стресс, воспаление и инсулинорезистентность, вызванные МАЖБП, могут способствовать развитию СН, особенно СН с сохраненной фракцией выброса. Также МАЖБП может повышать риск ФП из-за эпикардального жира, который связан с возникновением ФП.

Ключевые звенья патофизиологических механизмов связи МАЖБП и ССЗ

МАЖБП и ССЗ являются проявлениями поражения жизненно важных органов при метаболическом синдроме, и конкретный вклад МАЖБП в повышение риска ССЗ трудно определить по комбинации этих общих факторов риска [16].

При МАЖБП накопление жира в печени является результатом дисбаланса между поступлением липидов и их выведением, опосредованного следующими механизмами: недостаточное поглощение циркулирующих липидов, повышенный липогенез *de novo* в печени (DNL), недостаточное усиление компенсаторного окисления жирных кислот и измененный экспорт липидов в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [17]. Повышенное поглощение липидов и увеличение скорости липогенеза *de novo* в печени (DNL) при МАЖБП приводят к повышенному накоплению триглицеридов в печени с одновременной переработкой и секрецией крупных частиц ЛПОНП, обогащенных триглицеридами, которые служат для мобилизации жира из печени для транспортировки в периферические ткани [18; 19]. При МАЖБП избыточная выработка частиц ЛПНП приводит к нарушениям в составе липопротеинов плазмы и атерогенной дислипидемии, которая характеризуется высоким уровнем триглицеридов в сыворотке крови и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также атерогенным фенотипом липопротеинов, включающим преобладание

мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и накопление богатых триглицеридами липопротеинов и их остатков — липопротеинов промежуточной плотности (ЛПНП) [19-21]. Липопротеины, содержащие аполипопротеин-В, в свою очередь, в основном участвуют в развитии атеросклероза [19].

Нарушение метаболизма глюкозы и инсулинорезистентность в печени являются дополнительными основными признаками МАЖБП и играют ключевую роль как в патогенезе МАЖБП, так и в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [18; 22]. Нарушения метаболизма глюкозы у пациентов с МАЖБП могут быть связаны с системным воспалением, висцеральным ожирением в сочетании с обычно повышенной массой тела, а также с повышенным накоплением дисфункциональной ectopической жировой ткани [18; 23]. Резистентность к инсулину сопровождается компенсаторной постоянной гиперинсулинемией, которая имеет ключевое значение для формирования и поддержания неблагоприятной метаболической среды (например, повышенного уровня свободных жирных кислот и глюкозы), в результате чего резистентность к инсулину усугубляется и впоследствии способствует развитию кардиометаболических нарушений. Гиперинсулинемия связана с повышенной выработкой глюкозы в печени, что приводит к повышению уровня глюкозы в плазме крови и устойчивому повышению уровня инсулина, представляя собой самоподдерживающийся цикл. Это состояние усугубляется тем фактом, что МАЖБП снижает клиренс инсулина в печени [18].

Эндотелиальная дисфункция является ранним этапом в патогенезе атеросклероза и, следовательно, имеет решающее значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция связана с окислительным стрессом, вызванным супероксидом, воспалением сосудов, опосредованным липопротеинами (например, ApoC3), и избирательной резистентностью сосудов к инсулину и характеризуется снижением биодоступности защитной сосудорасширяющей молекулы оксида азота (NO) [19; 22; 24]. Повышенный уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA), который представляет собой эндогенный антагонист синтазы оксида азота (NOS), приводит к снижению доступности оксида азота, что может привести к нарушению регуляции сосудистого тонуса или проницаемости сосудов, а также к дисфункции тромбоцитов [16; 22]. Повышенный уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA), в том числе из-за нарушения расщепления асимметричного диметиларгинина (ADMA) в печени, часто обнаруживается у пациентов с МАЖБП [22].

Помимо накопления жира в печени, накопление ectopической жировой ткани в сердце, которая включает в себя жир в миокарде и жировую ткань, окружающую сердце, является центральным аспектом патогенетической связи между МАЖБП

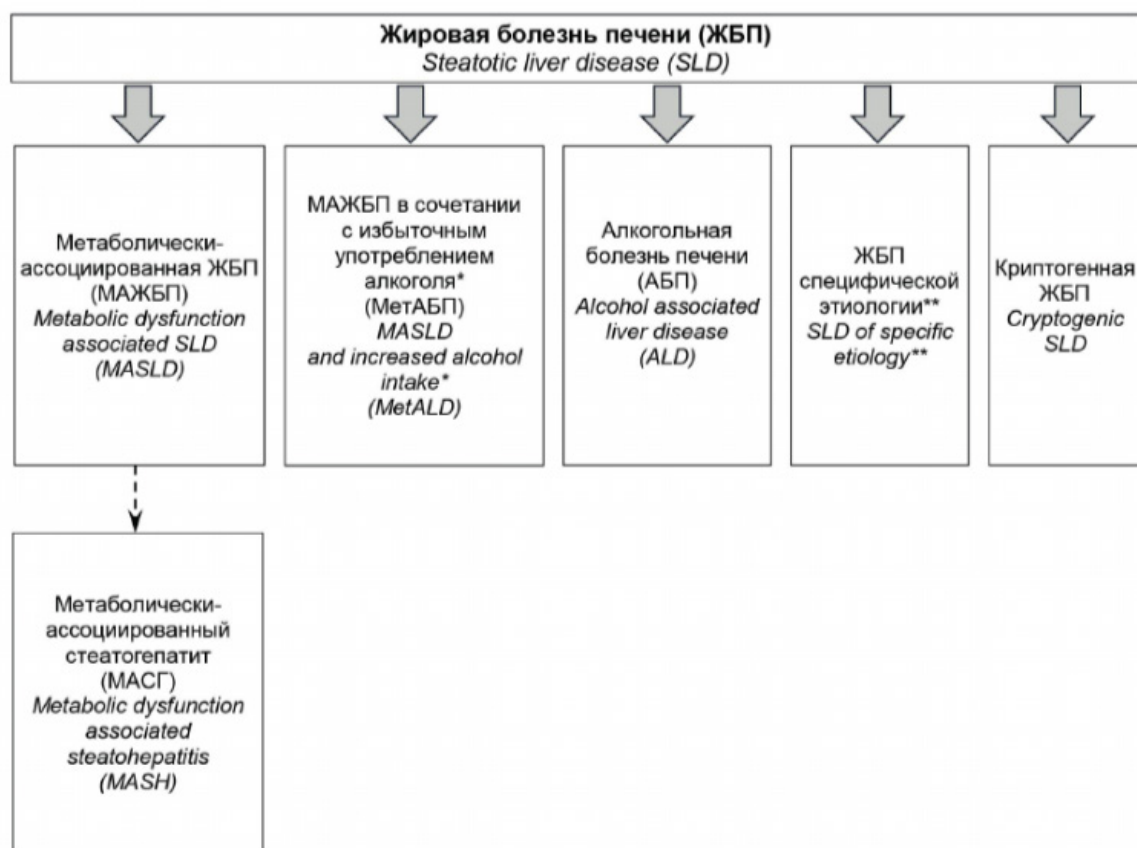


Рис. 1. Новая номенклатура жировой болезни печени и ее субклассификация (по М.Е. Rinella et al., с изменениями) [6]. Избыточный прием алкоголя: 140–350 г в неделю этанола для женщин и 210–420 г в неделю для мужчин, 20–50 г в день этанола для женщин и 30–60 г в день этанола для мужчин; ** ЖБП специфической этиологии включает: моногенные болезни (дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вильсона, врожденные ошибки метаболизма липидов и прочее), отдельные фенотипы лекарственного поражения печени, другие заболевания

и ССЗ [25]. Эпикардиальная жировая ткань играет важнейшую роль в активации сердечной нервной системы, а толщина эпикардиальной жировой ткани связана с тяжестью синдрома обструктивного апноэ во сне, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями и повреждениями печени у пациентов с МАЗБП [26–28]. Отмечается, что в нормальных условиях и при низком уровне окислительного стресса адипоциты перикарда питают прилегающий миокард (например, посредством метаболизма жирных кислот) и выделяют защитные вещества, такие как адипонектин, которые оказывают противовоспалительное, антиоксидантное, антифиброзное и антиатерогенное кардиопротекторное действие [29; 30]. При системном воспалении и сопутствующем накоплении эпикардиального жира, вызванном ожирением, МАЗБП или другими метаболическими и дислипидемическими нарушениями, биологические характеристики эпикардиальной жировой ткани изменяются [29; 30]. Выработка адипонектина снижается, в то время как эпикардиальное жировое депо синтезирует больше провоспалительных цитокинов (например, лептина, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1-б и 6), которые способствуют инфильтрации макрофагов, разрушают микрососудистую систему и активируют про-

фибротические пути [29; 31; 32]. Это воспаление приводит к патологическим изменениям коронарных артерий, расположенных в жировой ткани, и структурным изменениям прилегающего миокарда, таким как воспаление и фиброз желудочков, что в конечном итоге может привести к развитию и прогрессированию ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса) [29; 30; 32]. Кроме того, секреция провоспалительных цитокинов из эпикардиальной жировой ткани в общий кровоток усиливает системную провоспалительную реакцию, что, в свою очередь, ещё больше усугубляет кардиометаболические нарушения и способствует отложению жира в эпикардиальной ткани, замыкая порочный круг [32]. Поскольку МАЗБП также способствует системному воспалению и связана с увеличением эпикардиальной ткани, это, вероятно, представляет собой ещё одну ключевую патофизиологическую связь между МАЗБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Нарушения в составе микробиоты кишечника, называемые дисбактериозом, были выявлены как фактор, способствующий развитию кардиометаболических заболеваний, таких как атеросклероз,

гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа и МАЖБП [33; 34]. Общей чертой, связанной с дисбактериозом, является нарушение барьерной функции кишечника с последующей повышенной проницаемостью слизистой оболочки последнего. В результате кишечный микробиом, а также продукты его жизнедеятельности, обозначаемые как молекулярные паттерны, ассоциированные с микробами или патогенами (МAMP/РАМР), такие как липополисахариды (ЛПС) или пептидогликаны, попадают в системный кровоток, где они активируют различные сигнальные пути клеток, вызывая системный воспалительный ответ, связанный с дисбактериозом кишечника [33; 34]. Это воспаление, связанное с дисбактериозом кишечника, может быть ключевым звеном между кишечной микробиотой и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз [19; 33; 34]. Продукты жизнедеятельности микроорганизмов, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, первичные и вторичные желчные кислоты или N-оксид триметиламина (ТМАО), а также соответствующие сигнальные пути оказывают значительное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Таким образом, описанная связь между высоким потреблением белка и активностью гистологических заболеваний у пациентов с МАЖБП приобретает особое значение, поскольку сокращение потребления красного мяса может принести дополнительную пользу для здоровья пациентов с МАЖБП [35].

Связь МАЖБП и ССЗ у молодых людей и детей

В еще одном систематическом обзоре и мета-анализе когортных исследований по поводу МАЖБП у молодых людей и детей было выявлено, что МАЖБП значительно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний как у молодых людей, так и у детей, с совокупным коэффициентом риска 1,63 (95% ДИ: 1,46-1,82) [36-39].

Дальнейший анализ, проведенный в разных регионах, с разными типами сердечно-сосудистых заболеваний, с использованием разных определений МАЖБП и в течение разного времени наблюдения, показал, что связанный с этим риск практически не изменился. Дополнительный анализ чувствительности подтвердил стабильность этих выводов. Молодые люди с ожирением особенно подвержены развитию МАЖБП, которая считается начальной фазой долгосрочного метаболического и воспалительного заболевания. Лейкоциты в жировой ткани создают продолжительный провоспалительный процесс, который снижает чувствительность адипоцитов к инсулину и способствует инсулинорезистентности, что может нанести вред миокарду [40; 41].

Исследования все чаще показывают, что провоспалительные медиаторы (в том числе фактор некроза опухоли, IL-6 и С-реактивный белок) могут

вызывать изменения в структуре и функционировании сердца [42].

Во-вторых, окислительный стресс, вызванный МАЖБП, может привести к увеличению вероятности развития аритмий (что уже было подтверждено в предыдущем мета-анализе). МАЖБП может быть вызван системным окислительным стрессом, который может приводить к увеличению активных форм кислорода в печени и изменению метаболизма гомоцистеина, тем самым повышая вероятность предсердных и желудочковых аритмий [42].

В-третьих, МАЖБП, особенно НАСГ с постоянно растущим фиброзом печени, может оказывать пагубное влияние на резистентность к инсулину, способствовать развитию атерогенной дислипидемии и запускать выброс провоспалительных цитокинов и проатерогенных медиаторов, тем самым увеличивая вероятность ССЗ [43; 44].

В-четвертых, дисфункция печени, вызванная МАЖБП, может вызывать тромботические заболевания сосудов, поскольку она изменяет выработку белков свертывания крови, липопротеинов и факторов, связанных с воспалением [45].

В-пятых, было высказано предположение, что МАЖБП может быть связана с изменениями в структуре левого желудочка и увеличением левого предсердия, что может способствовать возникновению ФП и СН [46].

По сравнению со всеми предыдущими мета-анализами, это исследование дополнительно подтверждает и расширяет предыдущие выводы. Во-первых, предыдущие исследования в основном были сосредоточены на лицах среднего и пожилого возраста, у которых высокий риск ССЗ, тогда как это исследование было сосредоточено на молодых людях и детях, предоставляя самые последние данные о профилактике ССЗ у лиц с МАЖБП.

Всё это в очередной раз подтверждает рост заболеваемости МАЖБП в любых возрастных группах и характер этого заболевания как пандемии. В связи с этим возрастает необходимость в ранней диагностике МАЖБП и коморбидных с ней состояниях, а также профилактике и лечению этих состояний.

Сердечно-сосудистые заболевания как наиболее частая причина смертности у пациентов с МАЖБП

Потенциальные механизмы, с помощью которых МАЖБП может вызывать сердечно-сосудистые заболевания, были тщательно изучены [47-49]. К ним относятся повышенный окислительный стресс и системное воспаление, эндотелиальная дисфункция из-за гипергомоцистеинемии, измененный сосудистый тонус, коагулопатия, нарушения метаболизма липидов и липопротеинов и инсулинорезистентность. Особое внимание уделяется дислипидемии, системной и печеночной инсулинорезистентности при МАЖБП и их потенциальному вкладу в развитие ССЗ, поскольку эти пути являются основными

мишенями в терапии рисков ССЗ сегодня.

Атерогенная дислипидемия, наиболее часто наблюдаемая при МАЖБП, вызвана нарушениями нескольких физиологических процессов, участвующих в метаболизме липидов, липопротеинов и глюкозы [50]. У пациентов с МАЖБП повышен липолиз в инсулинорезистентной жировой ткани из-за снижения опосредованного инсулином подавления гормоночувствительной липазы. Вместе с дефектной этерификацией и повторной этерификацией это приводит к повышенному высвобождению свободных жирных кислот, вызывая более высокий приток жирных кислот в печень. Это приводит к повышению уровня диацилглицерина (DAG) в гепатоцитах и дальнейшему снижению передачи сигналов инсулина через активацию семейства протеинкиназ С [51], вызывающий резистентность печени к инсулину. Кроме того, липогенез *de novo* в печени повышен у лиц с МАЖБП [52]. В совокупности это приводит к увеличению содержания липидов в печени, которые стимулируют секрецию ЛПОНП. Более того, физиологическое подавление секреции ЛПОНП инсулином снижается при МАЖБП [53] и гипергликемией, вызванной печеночной и периферической резистентностью к инсулину, что еще больше способствует секреции ЛПОНП. Повышенная секреция ЛПОНП играет центральную роль в атерогенезе, поскольку увеличивает концентрацию мелких плотных частиц ЛПНП и уменьшает количество частиц ЛПВП [54].

Инсулинорезистентность печени вызывает гиперинсулинемию, увеличивая выработку глюкозы печенью, что приводит к увеличению выработки инсулина. Кроме того, у людей с синдромом мальабсорбции значительно снижается клиренс инсулина печенью, что ещё больше усугубляет порочный круг гиперинсулинемии [55], что напрямую вызывает образование бляшек из-за усиления системного воспаления и окислительного стресса.

Таким образом, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний при МАЖБП частично обусловлен изменениями в метаболизме глюкозы, липидов и липопротеинов, которые способствуют образованию атеросклеротических бляшек. Борьба с дислипидемией и инсулинорезистентностью, направленная на нормализацию метаболизма липидов и липопротеинов, может снизить повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с МАЖБП.

Американская кардиологическая ассоциация (АКА) в 2022 году опубликовала заявление о МАЖБП и риске ССЗ [56], утверждающий, что МАЖБП является независимым риском развития атеросклеротических ССЗ, основанный на систематическом обзоре статей, исследующих связь между МАЖБП по сравнению с лицами с ожирением [57; 58]. Согласно результатам крупного когортного исследования, риск инсульта и острого инфаркта миокарда у людей с МАЖБП сопоставим с коэффициентами риска 1,18 и 1,17 соответственно после поправки на возраст, пол

и статус курения [59]. Однако недавний метаанализ показал, что у людей с синдромом МАЖБП риск инсульта (ОШ = 1,41) ниже, чем риск инфаркта миокарда (ОШ = 1,66) [60].

Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа представляют собой подгруппу с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [61]. Недавний метаанализ, в котором приняли участие более 8000 человек, показал, что риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с МАЖБП и СД2 был в два раза выше, чем у пациентов с СД2 без МАЖБП. Следует отметить, что доля смертности от ССЗ при МАЖБП снижается с увеличением тяжести заболевания, главным образом из-за конкурирующих рисков смертности от ГЦК и цирроза печени, что подчеркивает многогранный клинический подход, необходимый при лечении пациентов с МАЖБП.

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL), Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD), Американская кардиологическая ассоциация (АНА) настоятельно рекомендуют проводить оценку риска ССЗ у всех пациентов с МАЖБП [63-65]. Хотя подгруппы пациентов как с МАЖБП, так и с СД2 или прогрессирующим фиброзом печени могут подвергаться дополнительному риску, оценка риска ССЗ все же являются неотъемлемой частью лечения всех пациентов с МАЖБП.

Для оценки риска ССЗ у пациентов с МАЖБП можно использовать несколько балльных систем. Две шкалы оценки риска ССЗ, Фрамингемская шкала (Framingham Risk Score (FRS)) и шкала ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease), обе одобрены для использования у пациентов с МАЖБП, хотя и в довольно небольших исследованиях, включающих всего 309 и 1262 человека соответственно [66; 67]. Оба показателя оценивают 10-летний риск развития ССЗ и используют демографическую информацию, историю болезни пациента и стандартные биохимические и клинические данные для оценки риска, что упрощает их внедрение в клиническую практику. Другая модель, шкала SCORE2 и SCORE2-OP служит для прогнозирования 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у людей в возрасте 40-69 (SCORE2) и 70 лет и старше (SCORE2-OP). Шкалы SCORE 2 / SCORE2-OP стратифицируют пациентов по различным категориям риска в зависимости от возраста, статуса курения, уровня холестерина не-ЛПВП, пола и систолического артериального давления, а также в зависимости от регионального риска. В этих шкалах индекс массы тела (ИМТ) не включен, так как не было доказано, что ИМТ повышает эффективность оценки. Кроме того, сахарный диабет не включён в качестве фактора риска, так как все люди с сахарным диабетом считаются подверженными высокому сердечно-сосудистому риску, следовательно, в целом должны получать лечение [68; 69]. Пациентам с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском в течение десяти лет следует начать комби-

нированное лечение, которое будет включать изменение образа жизни, контроль гликемии, гиполипидемические препараты, антигипертензивные препараты и прекращение курения [68]. В то же время у пациентов с низким уровнем сердечно-сосудистого риска следует рассмотреть возможность монотерапии статинами или антигипертензивной терапии, хотя на начальном этапе рекомендуется сосредоточиться на модификации образа жизни [68].

Что нового в лечебных стратегиях МАЖБП сегодня

В ходе клинических испытаний неоднократно демонстрировалось, что снижение веса, достигаемое за счет ограничения потребления калорий, как с повышенной физической активностью, так и без нее, приводит к улучшению показателей биомаркеров МАЖБП, включая печеночные ферменты, стеатоз, МАСГ и фиброз. Строгое интервенционное исследование с гистологическими конечными точками показало, что для снижения содержания липидов в печени требуется снижение массы тела на > 5%, для уменьшения воспаления – на 7-10% и для уменьшения фиброза – на > 10% [70-73].

Средиземноморская диета способствует снижению уровня липидов в печени и улучшению кардиометаболического состояния [74]. В настоящее время недостаточно данных об эффективности или безопасности кетогенных диет с очень низким содержанием углеводов, для которых характерно ограничение потребления углеводов до < 20-50 г в день (10-25% от общего количества калорий), а также с высоким содержанием жиров и белков – у лиц с МАЖБП [75], учитывая возможные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и других органов [76].

Ограничение по времени приема пищи, так называемое интервальное голодание – это новая диетическая стратегия, при которой калории потребляются в течение определенного периода времени [77]. В настоящее время существует очень мало доказательств положительного влияния интервального голодания по сравнению с регулярным ограничением калорий на содержание липидов в печени у лиц с МАЖБ [78-80].

Малоподвижный образ жизни является независимым предиктором МАЖБП [81], и связан с более высоким риском прогрессирования МАЖБП [82], в то время как несколько РКИ и метаанализов продемонстрировали, что одни только упражнения, без диет или значительной потери веса, снижают стеатоз печени у лиц с МАЖБП [83], РКИ показало, что 3-месячный режим аэробных упражнений (три 90-минутных сеанса в неделю) снижает стеатоз печени и жесткость печени независимо от потери веса [84].

На рис.2 представлены основные рекомендации по модификации образа жизни для пациентов с МАЖБП и возможные пути их реализации.

Из-за ограниченных данных клинических исследований пока остается неясным, могут ли тренировки с упражнениями независимо улучшить гистологическую картину печени. Однако РКИ у лиц с МАЖБП показывают, что упражнения улучшают качество жизни, кардиореспираторную выносливость, уменьшают висцеральный жир и улучшают мышечную массу и функцию печени, даже в запущенных стадиях [86; 87]. Кроме того, несколько observational исследований продемонстрировали, что регулярная усиленная физическая активность связана со снижением риска фиброза печени (измеряемого неинвазивными маркерами), цирроза, и других причин смертности [88-90] и ГЦК [91].

Медикаментозная терапия

Согласно международному консенсусу, в настоящее время лекарственной терапии НАЖБП/НАСГ, эффективность которой подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), не существует.

Агонисты рецепторов β гормонов щитовидной железы (THR- β)

Ресметиром является перорально активным агонистом рецепторов тиреоидных гормонов, воздействующим на печень. Селективный агонист бета-рецепторов трийодтиронина (THR- β) повышает метаболизм жиров в печени и уменьшает липотоксичность.

У пациентов, не страдающих циррозом печени и имеющих стадию фиброза печени > 2, следует рассмотреть возможность лечения ресметиром в качестве MASH-таргетной терапии, поскольку это лечение продемонстрировало гистологическую эффективность при стеатогепатите и фиброзе в крупном регистрационном исследовании III фазы с приемлемым профилем безопасности и переносимости [92-96].

Лечение ресметиром, если оно одобрено на местном уровне, может быть рекомендовано для пациентов с МАСГ, у которых нет цирроза, и у которых документально подтверждены:

- (А) прогрессирующий фиброз;
- (Б) стеатогепатит с выраженным фиброзом в группе риска (при наличии биопсии печени или неинвазивных исследований, подтверждающих это);
- (В) риск неблагоприятных исходов, ассоциированных с заболеванием печени (например, с помощью эластографии или пороговых значений, определенных биомаркерами) [97-99].

Для пациентов с фиброзом < 2, проходящих терапию препаратом ресметиром, данные об устойчивой гистологическом ответе, индивидуальной переносимости, исходах, связанных с заболеванием печени, и долгосрочной безопасности применения препарата в настоящее время отсутствуют [100].

Урсодезоксихолевая кислота

Существует три крупных плацебо-контролируемых исследования УДХК в МАЖБП, отличающихся используемой дозой УДХК [101-103], и только в двух из них сообщается о гистологических конечных точках [101; 102]. Несмотря на ряд ограничений и методологических различий, имеются убедительные доказательства биохимической эффективности (снижение АЛТ) и хороший профиль безопасности, но нет доказательств гистологической эффективности применения препарата. Синтетическое производное УДХК, 24-норсодезоксихолевая кислота (norcholic acid) продемонстрировала антихолестатические, противовоспалительные и антифибротические свойства на доклинических моделях [104] и в настоящее время тестируется на МАЖБП. Уже имеющиеся результаты показали улучшение показателей АЛТ и стеатоза печени.105

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

В отсутствие официальной демонстрации гистологического ответа в крупных, контролируемых исследованиях III фазы, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в настоящее время не могут быть рекомендованы в качестве терапии, нацеленной на МАЖБП [106, 107]. Препараты из группы агонистов ГПП-1 безопасны для лечения МАСГ (включая компенсированный цирроз печени) и должны применяться по соответствующим показаниям, а именно при сахарном диабете 2 типа и ожирении, поскольку их применение улучшает кардиометаболические показатели. Препараты пиоглитазон безопасны для применения у взрослых, но учитывая отсутствие убедительных доказательств гистологической эффективности при стеатогепатите и фиброзе печени в крупных исследованиях III фазы, пиоглитазон не может быть рекомендован в качестве терапии, нацеленной на МАСГ. Также нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 или метформина в качестве МАСГ-таргетной терапии, однако они безопасны для применения при МАЖБП и должны применяться по соответствующим показаниям, а именно при сахарном диабете 2 типа, сердечной недостаточности и хронической болезни почек [108-113]. В случае существенного снижения веса, вызванной приемом агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, можно ожидать улучшения гистологических показателей печени, хотя до сих пор это не было подробно задокументировано. Недостаточно доказательств в поддержку использования любого другого класса сахароснижающих препаратов в качестве терапии, нацеленной на МАСГ [109-113].

Более подробно о эндогенных инкретиновых гормонах глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимом инсулинотропном полипептиде (ГИП). Они секретируются L-клетками и K-клетками

кишечника и отвечают за секрецию инсулина после приема пищи [106; 107]. Наиболее распространенным препаратом из этой группы для лечения МАЖБП является противодиабетический препарат семаглутид, который доступен на рынке либо в виде подкожной инъекции, либо в виде перорального препарата. Семаглутид является агонистом рецептора GLP-1, который при связывании с рецептором GLP-1 запускает различные сигнальные механизмы, приводящие к секреции инсулина и снижению глюкозы, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня глюкозы в крови [107]. Этот препарат также одобрен для лечения ожирения, так как он может способствовать снижению веса, регулируя аппетит и подавляя опорожнение желудка.106,107 По данным РКИ (NCT02970942 и NCT03357380) семаглутид оказывал положительное влияние на печень, снижая уровень АЛТ, воспаление печени и стеатоз. Семаглутид в настоящее время изучается в клиническом исследовании фазы 3 ESSENCE, разработанном как рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (NCT04822181).

Двойной агонист рецепторов GLP-1 и глюкагона эфипегдугитид (МК-6024) — это препарат для подкожного введения, который был разработан для лечения МАЖБП и в настоящее время проходит клинические испытания.

Витамин E

Известный жирорастворимый витамин, который обладает антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими действиями. В крупнейшем на сегодняшний день РКИ прием витамина E (800 МЕ ежедневно в течение 2 лет) у пациентов с МАСГ, не страдающих сахарным диабетом 2 типа, привел к уменьшению как стеатоза, так и активности заболевания, что было подтверждено снижением активности печеночных ферментов [114]. Хотя и небольшие исследования показали снижение активности печеночных ферментов, тем не менее в настоящее время нет четких данных об улучшении показателей фиброза печени, также не проводилось ни одного крупного исследования III фазы [114].

Статины

МАЖБП вызывает атерогенную дислипидемию в связи с этим терапия статинами часто показана для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений [115]. Безопасность статинов была хорошо доказана у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [116]. Исследования в рамках клинического контроля показали, что прием статинов связан со снижением риска развития МАЖБП, МАСГ и фиброза печени [115]. Тем не менее эффективность статинов, в частности, для лечения МАСГ, установить невозможно, поскольку не существует крупных РКИ статинов с указанием их конечных точек. То же самое относится к фибратам и эзетимибу.



Рис.2. Алгоритм модификации образа жизни при МАЖБП

Метформин

Небольшие и неконтролируемые испытания метформина показали снижение уровня АЛТ и повышение чувствительности к инсулину [117; 118], но за ними не последовало достаточно крупных и хорошо проведенных РКИ. В связи с этим в настоящее время нет доказательств того, что метформин сам по себе может улучшить гистологические показатели МАСГ. Что касается клинических результатов, то результаты обсервационных исследований и исследований «случай-контроль» свидетельствуют о том, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и прогрессирующим фиброзом или циррозом печени, метформин может улучшить выживаемость без трансплантации печени (но не риск печеночной декомпенсации), а также снизить риск развития первичного рака печени и внепеченочного рака [119; 120]. Также было установлено, что пациентам с циррозом печени (за исключением случаев, когда прекращение лечения требуется в связи с декомпенсацией функции печени или почечной недостаточностью) не следует прекращать прием метформина, поскольку это может увеличить смертность.

Агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR)

Семейство ядерных рецепторов, рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPARs), участвуют в качестве факторов транскрипции в различных процессах метаболизма липидов, глюкозы и воспаления [114]. Более того, они, по-видимому, участвуют в фиброзных процессах, так как агонизм изотопа PPAR гамма (γ) приводит к угнетению профибротического действия звездчатых клетках печени, которые активируются в ходе прогрессирования МАСГ [122]. Как правило, при МАЖБП PPARs дисрегулируются, и действие агониста рецептора PPAR

α/γ , пиоглитазона, связано с улучшением стеатоза, воспаления и печеночных биомаркеров, что делает его препаратом выбора для терапии МАЖБП [122-124]. Этот препарат относится к группе препаратов тиазолидиндиона, обычно называемой «глитазоном», и показан при СД2 из-за его эффективности в снижении уровня глюкозы в крови за счет повышения резистентности к инсулину [123]. Более того, лечение пиоглитазоном уже включено в несколько рекомендаций в качестве возможного варианта лечения пациентов с СД2 и доказанным МАСГ [125]. Оценка эффективности перорального применения пиоглитазона при стеатозе печени и функциональных пробах печени в течение 24 недель и его безопасности проводилась в плацебо-контролируемом РКИ (NCT01068444) у 90 участников из Тайваня. В этом исследовании наблюдалось значительное снижение АЛТ, показателей активности МАСГ и жира в печени, а пиоглитазон был признан в целом безопасным. Кроме того, у 46,7% пациентов в группе пиоглитазона отмечалось улучшение картины МАСГ без усугубления фиброза. Метаанализ, анализирующий имеющиеся исследования пиоглитазона, подтвердил, что пиоглитазон является эффективным средством для лечения пациентов с преддиабетом или диабетом 2 типа с МАЖБП, поскольку он уменьшает выраженность стеатоза и воспаления. Однако влияние на стадию фиброза пока не ясно, так как не наблюдалось значительного улучшения фиброза печени. В настоящее время ученые из Университета Флориды в США также исследуют эффективность и безопасность пиоглитазона в РКИ, известном как AIM 2, но в низкой дозе (15 мг в сутки) и у пациентов с СД2 и МАСГ, в их планах набрать 166 пациентов к концу 2027 года (NCT04501406).

Еще одним представителем семейства PPAR, рассматриваемым для лечения МАЖБП, является двойной агонист PPAR- α и PPAR- γ сароглитазар. В

марте 2020 года, после успешного завершения испытаний в Индии, этот препарат был одобрен для МАСГ в Индии, но еще не был одобрен в других странах [126]. В Соединенных Штатах Америки сароглитазар получил регистрационное удостоверение для лечения дислипидемии и гипертриглицеридемии у пациентов с сахарным диабетом. Кроме того, этот препарат подтвердил положительное влияние на печень в плацебо-контролируемом РКИ (NCT03061721) под названием EVIDENCES IV, проведенном в США у 106 пациентов с МАЖБП или МАСГ. Содержание жира в печени (измеренное с помощью МРТ), уровни АЛТ, адипонектина, триглицеридов и инсулинорезистентность были значительно снижены при дозе 4 мг сароглитазара магния. Сароглитазар магния в настоящее время исследуется среди пациентов с МАСГ и фиброзом в рамках плацебо-контролируемого РКИ (NCT05011305). Основной целью данного исследования является изучение разрешения МАСГ без ухудшения фиброза после 52 недель терапии сароглитазаром. Одной из второстепенных целей является определение того, может ли сароглитазар улучшить фиброз печени без ухудшения воспаления печени, стеатоза или баллонной дилатации гепатоцитов.

Тот факт, что PPAR в настоящее время показывают перспективы в лечении МАЖБП, подтверждает и новый препарат «Lanofibranor». Этот препарат является агонистом PPAR, который может связываться с различными областями α -, δ - и γ -лигандного домена PPAR и тем самым действовать как агонист на все три изоформы PPAR [126]. Благодаря этому механизму действия ланофибранор может оказывать более мощное влияние на уменьшение воспаления, фиброза печени и метаболических факторов риска у пациентов с МАЖБП, чем один агонист PPAR [126].

Исследование NATIVE представляет собой плацебо-контролируемое РКИ фазы 2b (NCT03008070) с общим числом участников 247 человек, в котором ланофибранор показал превосходство над плацебо в снижении показателя SAF-A (активная часть шкалы фиброза стеатозной активности) не менее чем на 2 балла без ухудшения фиброза после 24 недель терапии. Эти благоприятные результаты привели к запуску исследования NATIV3, плацебо-контролируемого РКИ фазы 3 (NCT04849728), целью которого является включение 1000 пациентов с активным МАСГ и фиброзом печени (стадия F2 / F3) к октябрю 2026 года. Положительные результаты этого исследования могут значительно приблизить ланофибранор к одобрению для лечения МАЖБП/МАСГ.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2)

Одними из главных кандидатов для лечения МАЖБП являются пероральные противодиабетические препараты, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), обычно называемые «флозинами» [127]. Они снижают уровень глюкозы в крови за счет ингибирования SGLT2 в проксимальных почечных канальцах, тем самым блокируя реабсорбцию глюкозы в кровотоки и способствуя ее выведению с мочой [127]. Ингибиторы SGLT2 в целом считаются безопасными препаратами, наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами являются инфекции мочеполового тракта, гипотензия и диабетический кетоацидоз, которые связаны с механизмом их действия. Но несмотря на это, недавно было обнаружено, что ингибиторы SGLT2 обладают кардио- и почечно-протекторным действием благодаря своему противовоспалитель-



Рис. 3. Рекомендации по лечению, помимо модификации образа жизни, для МАЖБП/МАСГ

ному и антифибротическому механизму действия, что привело к получению разрешения на их применение по «недиабетическим» показаниям, а именно сердечной недостаточности и хронической болезни почек [127-129]. Уменьшение воспаления, стеатоза и фиброза было рассмотрено как благоприятное влияние на печень. Среди всех ингибиторов SGLT2 наиболее изученными являются дапаглифлозин и эмпаглифлозин [130; 131]. Эффективность дапаглифлозина все еще оценивается в плацебо-контролируемом РКИ 3-й фазы (NCT05308160).

Агонисты фактора роста фибробластов 21 (FGF-21)

Действие фактора роста фибробластов 21 (FGF-21) в печени приводит к уменьшению стеатоза, так как он стимулирует окисление жирных кислот, секрецию триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ингибирует липогенез *de novo*. Из-за короткого периода полураспада FGF-21 человека, разработка аналогов FGF-21 требует структурных модификаций для повышения его стабильности и предотвращения быстрого выведения из организма. Аналог FGF-21, пегозафермин (BIO89-100), был разработан для подкожного введения в терапии МАСГ, а также тяжелой гипертриглицеридемии. Будучи пегилированным, пегозафермин имеет более длительный период полувыведения по сравнению с человеческим FGF-21, поэтому его необходимо вводить только один раз в 14 дней [132]. В 2023 году было сообщено, что в плацебо-контролируемом РКИ фазы 2b (NCT04929483), в котором приняли участие в общей сложности 222 пациента, пегозафермин продемонстрировал улучшение фиброза у пациентов с МАСГ. Основываясь на этих обнадеживающих результатах, в марте 2024 года пегозафермин вступил в фазу 3 клинических испытаний (NCT06318169) для оценки безопасности и эффективности пегозафермина у пациентов с МАСГ и фиброзом. Всего в исследование будет включено 1050 пациентов, завершение которого ожидается в 2029 году.

Эфруксифермин, оказывающий агонистическое действие на FGF-21, является еще одним перспективным препаратом из этой группы. Этот препарат представляет собой гибридный стабилизированный белок, который состоит из человеческого домена IgG1-Fc и двух измененных FGF-21 [133]. Первые результаты плацебо-контролируемого РКИ фазы 2b (NCT04767529) под названием HARMONY были опубликованы в декабре 2023 года. Данное исследование проводилось у пациентов с МАСГ со стадией фиброза F2 или F3, с первичной конечной точкой оценки улучшения, по крайней мере, на одну стадию фиброза без ухудшения МАСГ через 24 недели. Анализ этой части исследования показал, что этот результат был достигнут у 19% пациентов в группе плацебо по сравнению с 36% пациентов в группе, которая принимала 28 мг эфруксифермина

и 33% в группе, которая принимала 50 мг эфруксифермина, что привело исследователей к выводу о том, что эфруксифермин улучшает фиброз печени. В связи с этим, эфруксифермин вошел в два плацебо-контролируемых РКИ фазы 3, которые начались в конце 2023 года. Одним из них является гистологическое исследование SYNCHRONY (NCT06215716), в котором, как ожидается, к марту 2027 года примут участие 1000 человек. Основной целью данного исследования является улучшения, по крайней мере, на одну стадию фиброза и возможное разрешение МАСГ после 52 недель лечения эфруксифермином. Еще одно РКИ под названием SYNCHRONY Real-World (NCT06161571) будет исследовать безопасность и переносимость эфруксифермина у 700 пациентов с МАЖБП до октября 2026 года.

На рис. 3 представлены основные группы препаратов для лечения МАЖБП/МАСГ и коморбидных с ними состояний.

Заключение

В заключение следует отметить, что МАЖБП тесно связана с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и диабет. Тяжелое ожирение связано с изменениями гемодинамики, приводящими к изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы, а также оказывают наибольшее влияние на естественное течение MASLD, включая прогрессирование MASLD/MASH-прогрессирующего фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Мужчины в возрасте > 50 лет, женщины в постменопаузе и лица с множественными кардиометаболическими факторами риска подвержены повышенному риску прогрессирующего фиброза и развития цирроза и его осложнений.

У взрослых с MASLD последовательная оценка с помощью неинвазивных исследований может помочь исключить прогрессирование фиброза, неинвазивные исследования также могут помочь предсказать риск общих и связанных с печенью событий и смертности от них.

Согласно текущим рекомендациям, программы мониторинга гепатоцеллюлярной карциномы должны применяться к лицам с циррозом, связанным с MASLD.

Лечение пациентов с МАЖБП включает модификацию образа жизни, пищевых привычек и многокомпонентную фармакотерапию.

У взрослых с MASLD и избыточным весом диетическая и поведенческая терапия, вызванная потерей веса, должна быть направлена на устойчивое снижение > 5% для уменьшения стеатоза печени, 7-10% для снижения воспаления в печени и > 10% для снижения фиброза.

Метформин можно использовать у взрослых с компенсированным циррозом и сохраненной функцией почек, но его не следует использовать у взрослых с декомпенсированным циррозом, особенно

при сопутствующем нарушении функции почек, из-за риска лактацидоза. Агонисты рецепторов GLP1 можно использовать у взрослых с циррозом класса А по Чайлд-Пью, в соответствии с его показаниями. Ингибиторы SGLT2 можно использовать у взрослых с циррозом класса А и В по Чайлд-Пью. Статины назначают взрослым с хроническим заболеванием печени, компенсированным циррозом; их следует использовать у взрослых в соответствии с рекомендациями по сердечно-сосудистому риску для снижения сердечно-сосудистых событий.

Литература

- Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D., et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-835
- ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. URL: <https://icd.who.int>
- Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643-54.e1-9.
- Powell E.E., Wong W.-S., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet* 2021;397:2212-2224.
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
- Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J.; Kamal F., et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-86.
- Райсхельсон К.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Гречишников В.Р., Оковитый С.В., Деева Т.А., Марченко Н.В., Прашнова М.К., Пивакин В.Т. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35-44.
- Paik J.M., Henry L., DeAvila L., Younossi E., Racila A., Younossi Z.M. Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States. *Hepatology* 2019;3:1459-1471.
- Kasper P., Martin A., Lang S., Kutting F., Goeser T., Demir M., Steffen H.-M. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol* 2021;110:921-937.
- Lonardo A., Sookoian S., Pirola C.J., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism* 2016;65:1136-1150.
- Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S.K., Sandesara P.B., Chalasani N.P., Sperling L.S. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:948-963.
- Labenz C., Huber Y., Michel M., Nagel M., Galle P.R., Kostev K., Schattenberg J.M. Impact of NAFLD on the incidence of cardiovascular diseases in a primary care population in Germany. *Dig Dis Sci* 2020;65:2112-2119.
- Allen A.M., Therneau T.M., Mara K.C., Larson J.J., Watt K.D., Hayes S.N., Kamath P.S. Women with non-alcoholic fatty liver disease lose protection against cardiovascular disease: longitudinal cohort study. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1764-1771.
- Alexander M., Loomis A.K., Yander Lei J., Duarte-Salles T., Prieto-Alhambra D., Ansell D., Pasqua A., Lapi F., Rijnbeek P., Mosseveld M., Avillach P., Egger P., Dhalwani N.N., Kendrick S., Celis-Morales C., Waterworth D.M., Alazawi W., Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ* 2019;367:15367.
- Livnat Alon, Bernadette Corica, Valeria Raparelli, Roberto Cangemi, Stefania Basili, Marco Proietti, Giulio Francesco Romiti. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology* 2022;29:938-946
- Stahl E, Dhindsa D, Lee S et al (2019) Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state of the art review. *J Am Coll Cardiol* 73:948-963.
- Ipsen D, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P (2018) Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci* 75:3313-3327.
- Adiels M, Olofsson S, Taskinen M, Borén J (2008) Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arter Thromb Vasc Biol* 28:1225-1236.
- Lechner K, McKenzie A, Kränkel N et al (2020) High-risk atherosclerosis and metabolic phenotype: the roles of ectopic adiposity, atherogenic dyslipidemia, and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 18:176-185
- Adiels M, Olofsson S, Taskinen M, Borén J (2008) Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arter Thromb Vasc Biol* 28:1225-1236.
- Borén J, Chapman M, Krauss R et al (2020) Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 96:1-28.
- Francque S, van der Graaff D, Kwanten W (2016) Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol* 65:425-443.
- Shulman G (2014) Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 371:1131-1141.
- Zewinger S, Reiser J, Jankowski V et al (2020) Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation. *Nat Immunol* 21:30-41
- Després J (2012) Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 126:1301-1313.
- Gaborit B, Sengenès C, Ancel P et al (2017) Role of epicardial adipose tissue in health and disease: a matter of fat? *Compr Physiol* 7:1051-1082.
- Mariani S, Fiore D, Barbaro G et al (2013) Association of epicardial fat thickness with the severity of obstructive sleep apnea in obese patients. *Int J Cardiol* 167:2244-2249.
- Monfort A, Inamo J, Fagour C et al (2019) Epicardial fat accumulation is an independent marker of impaired heart rate recovery in obese patients with obstructive sleep apnea. *Clin Res Cardiol* 108:1226-1233.
- Packer M (2018) Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *Cardiol J Am Coll* 71:2360-2372.
- Tsaban G, Wolak A, Arni-Hassid H et al (2017) Dynamics of intra-pericardial and extrapericardial fat tissues during long-term, dietary-induced, moderate weight loss. *Am J Clin Nutr* 106:984-995.
- Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y et al (2019) Adipocytes directly affect coronary artery disease pathogenesis via induction of adipokine and cytokine imbalances. *Front Immunol* 10:2163.
- Packer M (2020) Atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 133:170-177
- Smuglov E.P., Maksimova E.V., Pashkovsky D.G. Features of the management of coronary heart disease in patients with metabolically associated fatty liver disease // *New Armenian Medical Journal*, 2023, 17(2), pp. 28-34
- Maksimova E.V., Kliaritskaia I.L., Stilidi E.I. et al. Influence of changes in the intestinal microbiome on the course and progression of metabolically associated fatty liver disease // *New Armenian Medical Journal*, 2022, 16(2), pp. 38-44
- Tang W, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen S (2019) Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 73:2089-2105
- Ma J, Li H (2018) The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front Pharmacol* 9:1082.
- Lang S, Martin A, Farowski F et al (2020) High protein intake is associated with histological disease activity in patients with NAFLD. *Hepatology* 4:681-695
- Labenz C, Huber Y, Michel M, Nagel M, Galle PR, Kostev K, et al. Impact of NAFLD on the incidence of cardiovascular diseases in a primary care population in Germany. *Dig Dis Sci*. (2020) 65(7):2112-9.
- Choi J, Lee SR, Choi EK, Ahn HJ, Kwon S, Park SH, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of incident atrial fibrillation in young adults: a nationwide population-based cohort study. *Front Cardiovasc Med*. (2022) 9:832023
- Chung GE, Cho EJ, Yoo JJ, Chang Y, Cho Y, Park SH, et al. Young adults with nonalcoholic fatty liver disease, defined using the fatty liver index, can be at increased risk of myocardial infarction or stroke. *Diabetes Obes Metab*. (2022) 24(3):465-72.
- Simon TG, Roelstraete B, Alkhoury N, Hagström H, Sundström J, Ludvigsson JF. Cardiovascular disease risk in paediatric and young adult non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. (2023) 72(3):573-80.
- Singer K, Lumeng CN. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest*. (2017) 127(1):65-73.
- Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zúñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. (2018) 17(1):122.
- Chen Z, Liu J, Zhou F, Li H, Zhang XJ, She ZG, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging driver of cardiac arrhythmia. *Circ Res*. (2021) 128(11):1747-65.
- Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. (2021) 6(7):578-88.
- Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling

- LS. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* (2019) 73(8):948-63
47. Yang YJ, Jung MH, Jeong SH, Hong YP, Kim YI, An SJ. The association between nonalcoholic fatty liver disease and stroke: results from the Korean genome and epidemiology study (KoGES). *Int J Environ Res Public Health.* (2020) 17(24):9568.
48. Alon L, Corica B, Raparelli V, Cangemi R, Basili S, Proietti M, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* (2022) 29(6):938-46.
49. World Health Organization. Obesity and Overweight. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 23 February 2023)
50. Eslam, M.; Sanyal, A.J.; George, J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020, 158, 1999-2014.e1.
51. Mendez-Sanchez, N.; Bugianesi, E.; Gish, R.G.; Lammert, F.; Tilg, H.; Nguyen, M.H.; Sarin, S.K.; Fabrellas, N.; Zelber-Sagi, S.; Fan, J.G.; et al. Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022, 7, 388-390.
52. Shao, Y.; Chen, S.; Han, L.; Liu, J. Pharmacotherapies of NAFLD: Updated opportunities based on metabolic intervention. *Nutr. Metab.* 2023, 20, 30.
53. Spengler, E.K.; Loomba, R. Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin. Proc.* 2015, 90, 1233-1246.
54. Palmentieri, B.; de Sio, I.; La Mura, V.; Masarone, M.; Vecchione, R.; Bruno, S.; Torella, R.; Persico, M. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig. Liver Dis.* 2006, 38, 485-489.
55. Santoro, S.; Khalil, M.; Abdallah, H.; Farella, I.; Noto, A.; Dipalo, G.M.; Villani, P.; Bonfrate, L.; Di Ciaula, A.; Portincasa, P. Early and accurate diagnosis of steatotic liver by artificial intelligence (AI)-supported ultrasonography. *Eur. J. Intern. Med.* 2024
56. Kleiner, D.E.; Brunt, E.M.; Van Natta, M.; Behling, C.; Contos, M.J.; Cummings, O.W.; Ferrell, L.D.; Liu, Y.C.; Torbenson, M.S.; Unalp-Arida, A.; et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005, 41, 1313-1321
57. Vuppalanchi, R.; Noureddin, M.; Alkhoury, N.; Sanyal, A.J. Therapeutic pipeline in nonalcoholic steatohepatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021, 18, 373-392.
58. Thomas, J.A.; Kendall, B.J.; El-Serag, H.B.; Thrift, A.P.; Macdonald, G.A. Hepatocellular and extrahepatic cancer risk in people with non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2024, 9, 159-169
59. Di Ciaula, A.; Passarella, S.; Shanmugam, H.; Noviello, M.; Bonfrate, L.; Wang, D.Q.-H.; Portincasa, P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Mitochondria as Players and Targets of Therapies? *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 5375.
60. Grattagliano, I.; Di Ciaula, A.; Baj, J.; Molina-Molina, E.; Shanmugam, H.; Garruti, G.; Wang, D.Q.; Portincasa, P. Protocols for Mitochondria as the Target of Pharmacological Therapy in the Context of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Methods Mol. Biol.* 2021, 2310, 201-246.
61. Targher, G.; Byrne, C.D.; Tilg, H. MASLD: A systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut* 2024, 73, 691-702.
62. Dietz, W.; Santos-Burgoa, C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity* 2020, 28, 1005.
63. Molina-Molina, E.; Shanmugam, H.; Di Palo, D.; Grattagliano, I.; Portincasa, P. Exploring Liver Mitochondrial Function by (13)C-Stable Isotope Breath Tests: Implications in Clinical Biochemistry. *Methods Mol. Biol.* 2021, 2310, 179-199.
64. Di Ciaula, A.; Calamita, G.; Shanmugam, H.; Khalil, M.; Bonfrate, L.; Wang, D.Q.; Baffy, G.; Portincasa, P. Mitochondria Matter: Systemic Aspects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Diagnostic Assessment of Liver Function by Stable Isotope Dynamic Breath Tests. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7702.
65. Dongiovanni, P.; Donati, B.; Fares, R.; Lombardi, R.; Mancina, R.M.; Romeo, S.; Valenti, L. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2013, 19, 6969-6978. [CrossRef].
66. Dongiovanni, P.; Valenti, L.; Rametta, R.; Daly, A.K.; Nobili, V.; Mozzi, E.; Leathart, J.B.; Pietrobelli, A.; Burt, A.D.; Maggioni, M.; et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010, 59, 267-273.
67. Kozlitina, J.; Smagris, E.; Stender, S.; Nordestgaard, B.G.; Zhou, H.H.; Tybjaerg-Hansen, A.; Vogt, T.F.; Hobbs, H.H.; Cohen, J.C. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.* 2014, 46, 352-356.
68. Mancina, R.M.; Dongiovanni, P.; Petta, S.; Pingitore, P.; Meroni, M.; Rametta, R.; Boren, J.; Montalcini, T.; Pujia, A.; Wiklund, O.; et al. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent. *Gastroenterology* 2016, 150, 1219-1230.e6.
69. Beer, N.L.; Tribble, N.D.; McCulloch, L.J.; Roos, C.; Johnson, P.R.; Orbo-Melander, M.; Gloyd, A.L. The P446L variant in GSKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver. *Hum. Mol. Genet.* 2009, 18, 4087-4088.
70. Vazquez-Chantada, M.; Gonzalez-Lahera, A.; Martinez-Aranza, I.; Garcia-Monzon, C.; Regueiro, M.M.; Garcia-Rodriguez, J.L.; Schlangen, K.A.; Mendibil, I.; Rodriguez-Espeleta, N.; Lozano, J.J.; et al. Solute carrier family 2 member 1 is involved in the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013, 57, 505-514.
71. Abul-Husn, N.S.; Cheng, X.; Li, A.H.; Xin, Y.; Schurmann, C.; Stevis, P.; Liu, Y.; Kozlitina, J.; Stender, S.; Wood, G.C.; et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 1096-1106.
72. Fernandez, T.; Vinuela, M.; Vidal, C.; et al. Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022;17(2)
73. Koutoukidis, D.A.; Kosbiaris, C.; Henry, J.A.; et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2021; 115:154455.
74. Haigh, L.; Kirk, C.; El Gendy, K.; et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2022;41(9): 1913-1931.
75. Vilar-Gomez, E.; Martinez-Perez, Y.; Calzadilla-Bertot, L.; et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149(2):367.
76. Kawaguchi, T.; Charlton, M.; Kawaguchi, A.; et al. Effects of mediterranean diet with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta analysis, and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Semin Liver Dis* 2021;41(3):225-234.
77. Zelber-Sagi, S.; Grinspan, L.S.; Ivancovsky-Wajzman, D.; et al. One size does not fit all: practical, personal tailoring of the diet to NAFLD patients. *Liver Int* 2022;42(8):1731-1750
78. Crosby, L.; Davis, B.; Joshi, S.; et al. Ketogenic diets and chronic disease: weighing the benefits against the risks. *Front Nutr* 2021;8:702802.
79. Rynders, C.A.; Thomas, E.A.; Zaman, A.; et al. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients* 2019;11(10):2442.
80. Espeleta, M.; Gabel, K.; Cienfuegos, S.; et al. Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Cell Metab.* 2023;35(1):56-70.e3
81. Wei, X.; Lin, B.; Huang, Y.; et al. Effects of time-restricted eating on nonalcoholic fatty liver disease: the TREATY-FLD randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023;6(3):e233513.
82. Holmer, M.; Lindqvist, C.; Pettersson, S.; et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet - a randomised controlled trial. *JHEP Rep* 2021;3(3):100256.
83. Kim, D.; Vazquez-Montesino, L.M.; Li, A.A.; et al. Inadequate physical activity and sedentary behavior are independent predictors of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2020;72(5):1556-1568.
84. Stine, J.G.; Long, M.T.; Corey, K.E.; et al. American College of Sports Medicine (ACSM) International Multidisciplinary Roundtable report on physical activity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun* 2023;7(4).
85. Baker, C.J.; Martinez-Huenchullan, S.F.; D'Souza, M.; et al. Effect of exercise on hepatic steatosis: are benefits seen without dietary intervention? A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 2021;13(1):63-77.
86. Oh, S.; Tsujimoto, T.; Kim, B.; et al. Weight-loss-independent benefits of exercise on liver steatosis and stiffness in Japanese men with NAFLD. *JHEP Rep* 2021;3(3):100253.
87. O'Gorman, P.; Naimimobasses, S.; Monaghan, A.; et al. Improvement in histological endpoints of MAFLD following a 12-week aerobic exercise intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(8):1387-1398.
88. Duarte-Rojo, A.; Ruiz-Margain, A.; Montano-Loza, A.J.; et al. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl* 2018;24(1):122-139.
89. Abdelbasset, W.K.; Tantany, S.A.; Kamel, D.M.; et al. A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(12):e14918.
90. Kim, D.; Murag, S.; Cholankeril, G.; et al. Physical activity, measured objectively, is associated with lower mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(6):1240. 7.e5.
91. Chun, H.S.; Lee, M.; Lee, H.A.; et al. Association of physical activity with risk of liver fibrosis, sarcopenia, and cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21(2):358. 69.e12.
92. Henry, A.; Paik, J.M.; Austin, P.; et al. Vigorous physical activity provides protection against all-cause deaths among adult patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Aliment Pharmacol Ther* 2023;57(6):709-722.

93. DiJoseph K, Thorp A, Harrington A, et al. Physical activity and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2023;68(3):1051-1059.
94. Kim D, Kim W, Joo SK, et al. Subclinical hypothyroidism and low-normal thyroid function are associated with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(1):123-131 e1.
95. Hatzigeorgaki E, Paschou SA, Schon M, et al. NAFLD and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations. *Trends Endocrinol Metab* 2022;33(11):755-768.
96. Ritter MJ, Amano I, Hollenberg AN. Thyroid hormone signaling and the liver. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2020;72(2):742-752.
97. Alonso-Merino E, Martín Orozco R, Ruiz-Lorenzo L, et al. Thyroid hormones inhibit TGF- β signaling and attenuate fibrotic responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016;113(24):E3451-E3460.
98. Kelly MJ, Pietranico-Cole S, Larigan JD, et al. Discovery of 2-[3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)oxy]phenyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone Receptor beta agonist in clinical trials for the treatment of dyslipidemia. *J Med Chem* 2014;57(10):3912-3923.
99. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390(6):497-509.
100. Harrison SA, Ratzin V, Anstee QM, et al. Design of the phase 3 MAESTRO clinical program to evaluate resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;59(1):51-63.
101. Harrison SA, Taub R, Neff GW, et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2023;29(11):2919-2928.
102. Ratzin V, Tacke F. At the dawn of potent therapeutics for fatty liver disease – introducing the miniserins on promising pharmacological targets for NASH. *J Hepatol* 2023;79(2):261-262.
103. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2004;39(3):770-778.
104. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2010;52(2):472-479.
105. Ratzin V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;54(5):1011-1019.
106. Zhu C, Boucheron N, Müller AC, et al. 24-Norursodeoxycholic acid reshapes immunometabolism in CD8(+) T cells and alleviates hepatic inflammation. *J Hepatol* 2021;75(5):1164-1176.
107. Traussnigg S, Schattenberg JM, Demir M, et al. Norursodeoxycholic acid versus placebo in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 dose-finding trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(10):781-793.
108. Newsome PN, Ambery P. Incretins (GLP-1 receptor agonists and dual/triple agonists) and the liver. *J Hepatol* 2023;79(6):1557-1565-402.
109. Loomba R, Noureddin M, Kowdley KV, et al. Combination therapies including cilofexor and firsocostat for bridging fibrosis and cirrhosis attributable to NASH. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2021;73(2):625-643.
110. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, et al. SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet* 2021;398(10296):262-276.
111. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(9):691-700.
112. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care* 2018;41(8):1801-1808.
113. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2020;43(2):298-305.
114. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2019;42(5):931-937.
115. Harrison SA, Manghi FP, Smith WB, et al. Licoglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Nat Med* 2022;28(7):1432-1438.
116. Sanyal A. J., Chalasani N, Kowdley K. V., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
117. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Cor
- onary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376(9756):1916-1922.
118. Ayada I, van Kleef LA, Zhang H, et al. Dissecting the multifaceted impact of statin use on fatty liver disease: a multidimensional study. *EBioMedicine* 2023;87:104392.
119. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(1):23-28.
120. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(2):172-182.
121. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Desai AP, et al. Long-term metformin use may improve clinical outcomes in diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(3):317-328.
122. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, et al. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol* 2018;68(3):526-549.
123. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
124. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135(4):1176-1184.
125. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165(5):305-315.
126. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355(22):2297-2307.
127. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-1289.
128. Staels B, Butruille L, Franque S. Treating NASH by targeting peroxisome proliferator-activated receptors. *J Hepatol* 2023;79(5):1302-1316.
129. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, et al. SGLT2 inhibitors and GLP 1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet* 2021;398(10296):262-276.
130. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(9):691-700.
131. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care* 2018;41(8):1801-1808.
132. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double blind, phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2020;43(2):298-305.
133. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell* 2021;184:2537-2564

Baveno VII — обновление консенсуса по портальной гипертензии

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

Baveno VII – Portal Hypertension Consensus Update

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

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

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, печёночная недостаточность, диагностика, профилактика, лечение

Резюме

Baveno VII – обновление консенсуса по портальной гипертензии

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

Среди пациентов с компенсированным циррозом печени или компенсированным прогрессирующим хроническим заболеванием печени наличие или отсутствие клинически значимой портальной гипертензии связано с разными исходами, включая риск смерти, а также с разными диагностическими и терапевтическими подходами.

Виртуальный семинар Baveno VII получил название «Персонализированная помощь при портальной гипертензии». Основными темами дискуссий были актуальность и показания к измерению градиента печёночного венозного давления в качестве золотого стандарта, использование неинвазивных инструментов для диагностики острой-хронической печёночной недостаточности и значимой портальной гипертензии, влияние этиологической и не этиологической терапии на течение заболевания. цирроза печени, предупреждение первого эпизода декомпенсации, лечение эпизода острого кровотечения, предупреждение дальнейшей декомпенсации, а также диагностика и лечение тромбоза висцеральных вен и других сосудистых заболеваний печени.

По каждой из этих девяти тем был проведён тщательный обзор медицинской литературы, а также обсуждён и согласован ряд консенсусных рекомендаций. Наша статья посвящена краткому изложению наиболее важных рекомендаций, полученных по итогам семинара. Также мы проанализи-

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». kllra3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

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

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

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

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

Стилиди Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

ровали те рекомендации Baveno VII, которые обновились по сравнению с Baveno VI.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, печёночная недостаточность, диагностика, профилактика, лечение

Abstract

Baveno VII – Portal Hypertension Consensus Update

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

Among patients with compensated liver cirrhosis or compensated progressive chronic liver disease, the presence or absence of clinically significant portal hypertension is associated with different outcomes, including the risk of death, as well as with different diagnostic and therapeutic approaches.

The Baveno VII virtual workshop was entitled “Personalized Care for Portal Hypertension”. The main topics of discussion were the relevance and indications for measuring the hepatic venous pressure gradient as a gold standard, the use of non-invasive tools for the diagnosis of acute-chronic liver failure and significant portal hypertension, the impact of etiologic and non-etiologic therapy on the course of the disease. liver cirrhosis, prevention of the first episode of decompensation, treatment of an episode of acute bleeding, prevention of further decompensation, and diagnosis and treatment of splanchnic vein thrombosis and other vascular diseases of the liver. For each of these nine topics, a thorough review of the medical literature was conducted, and a number of consensus recommendations were discussed and agreed upon. Our article is devoted to a summary of the most important recommendations received as a result of the workshop. We also analyzed those Baveno VII recommendations that were updated compared to Baveno VI.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, liver failure, diagnosis, prevention, treatment

Портальная гипертензия является основным последствием цирроза печени и ответственна за его наиболее тяжёлые осложнения, включая асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка и энцефалопатию. Всегда были трудными задачами оценка диагностических инструментов, а также планирование и проведение высококачественных клинических исследований по лечению портальной гипертензии и её осложнений. Это привело к организации серии встреч по достижению консенсуса по этим вопросам. Первое мероприятие было организовано Эндрю Берроузом в Гронингене, Нидерланды, в 1986 году [1]. После Гронингена последовали другие встречи в Baveno, Италия — в 1990 году (Baveno I) [2] и в 1995 г. (Baveno II) [3], [4]; в Милане, Италия, в 1992 г. [5]; в Рестоне, США, [6] в 1996 году; в Стрезе, Италия, в 2000 г. (Baveno III) [7], [8]; в Baveno в 2005 г. (Baveno IV) [9], [10]; в Атланте, США, в 2007 году [11]; в Стрезе в 2010 г. (Baveno V) [12], [13]; и в Baveno в 2015 году (Baveno VI). [14] [15].

Целями этих встреч были разработка определенных ключевых событий при портальной гипертензии, рассмотрение существующих данных о естественном течении, диагностике и методах лечения портальной гипертензии, а также выдача научно обоснованных рекомендаций по проведению клинических исследований и лечению пациентов.

На VI конференции в Baveno была выдвинута концепция компенсированной прогрессирующей хронической болезни печени — острой-хронической печёночной недостаточности, основанная на неинвазивных тестах, которые позволяли прогнозировать развитие осложнений цирроза печени. Среди пациентов с компенсированным циррозом

печени, или острой-хронической печёночной недостаточностью были выделены две стадии, основанные на наличии или отсутствии клинически значимой портальной гипертензии. Различные стадии заболевания связаны с разными исходами, включая риск смерти, и поэтому пациенты на разных стадиях имеют разные диагностические и терапевтические потребности.

Семинар Baveno VII получил название «Персонализированная помощь при портальной гипертензии». Основными его темами обсуждения были актуальность и показания к измерению градиента давления в печёночных венах как золотому стандарту диагностики, использование неинвазивных инструментов для диагностики острой-хронической печёночной недостаточности и значимой портальной гипертензии, оценке влияния этиологической и не этиологической терапии на течение цирроза печени, профилактике первого эпизода декомпенсации, купирование эпизода острого кровотечения, предупреждение дальнейшей декомпенсации, а также диагностика и лечение тромбоза висцеральных вен и другой сосудистой патологии печени. По каждой из этих девяти тем был проведён тщательный анализ медицинской литературы, а также обсуждён и согласован ряд консенсусных рекомендаций.

1) Градиент давления в печёночных венах как золотой стандарт

Описание измерения градиента давления в печёночных венах

1.1. Использование эластичного баллонного окклюзионного катетера с концевым отверстием снижает частоту ошибок измерения заклинивающего венозного давления печени. Предпочтительнее использования обычного прямого катетера. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.2. При раздутом окклюзионном баллоне следует ввести небольшой объем контрастного вещества, чтобы подтвердить удовлетворительное положение окклюзии и исключить наличие печёночных венозных коммуникаций. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.3. Печёночные венозные соединения типа вена-вена могут привести к заниженным значениям заклинивающего венозного давления печени и о них необходимо сообщать. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.4. Глубокая седация во время измерения гемодинамики в печени может привести к неточным значениям градиента давления в печёночных венах. Если требуется лёгкая седация, приемлемыми являются низкие дозы мидазолама (0,02 мг/кг), которые не изменяют градиент давления в печёночных венах. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.5. Рекомендуются медленное (до 7,5 мм/с) постоянное отслеживание давления, с регистрацией на бумаге или в электронном виде. Цифровые показатели, отображаемые на экране, гораздо менее точны, и их не следует использовать. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.6. Чтобы правильно оценить заклинивающее венозное давление печени, требуется время стабилизации. Регистрация заклинивающего венозного давления в печени занимает минимум 1 минуту, уделяя особое внимание стабильности в течение последних 20-30 секунд. Заклинивающее венозное давление печени следует фиксировать в три раза. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.7. Градиент давления в клиновидной и свободной печёночной вене имеет большую клиническую прогностическую ценность, чем градиент давления в правом предсердии, и его следует использовать в качестве стандартного эталона. (B.1) Давление в правом предсердии можно измерить, чтобы исключить постпеченочный градиент давления. Компонент портальной гипертензии. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.8. Давление в печёночной вене необходимо измерять на расстоянии 2-3 см от места её впадения в нижнюю полую вену. Давление нижней полую вену следует измерять в качестве внутреннего контроля на уровне устья печёночной вены. Если давление свободной печёночной вены более чем на 2 мм рт. ст. превышает давление нижней полую вену, следу-

ет исключить наличие обструкции оттока из печёночной вены путём введения небольшого количества контрастного вещества. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI).

Диагностика значимой портальной гипертензии у больных циррозом печени

1.9. Значения градиента давления в печёночных венах >5 мм рт.ст. указывают на синусоидальную портальную гипертензию

1.10. У пациентов с вирусным и алкогольным циррозом печени измерение градиента давления в печёночных венах является золотым стандартом для определения наличия клинически значимой портальной гипертензии, которая определяется как градиент давления в печёночных венах 10 мм рт.ст. (в эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

1.11. У пациентов с первичным билиарным холангитом может иметься дополнительный пресинусоидальный компонент портальной гипертензии, который невозможно оценить по градиенту давления в печёночных венах. Таким образом, у этих пациентов градиент давления в печёночных венах может быть недооценён, как и распространённость и тяжесть ЛГ (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI).

1.12. У пациентов с циррозом печени, связанным с неалкогольным стеатогепатитом, хотя градиент давления в печёночных венах 10 мм рт.ст. и остаётся прочно связанным с наличием клинических признаков портальной гипертензии, эти признаки также могут присутствовать у небольшой части пациентов с градиентом давления в печёночных венах со значениями <10 мм рт.ст. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.13. У пациентов с хроническими заболеваниями печени и клиническими признаками портальной гипертензии (желудочно-пищеводное варикозное расширение вен, асцит, портосистемные коллатеральные сосуды), но с градиентом давления в печёночных венах <10 мм рт. ст., необходимо исключить порто-синусоидальное сосудистое расстройство. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.14. При алкогольном или вирусном циррозе печени снижение градиента давления в печёночных венах в ответ на неселективные бета-блокаторы (неселективный бета-блокатор) связано со значительным снижением риска кровотечения из варикозно расширенных вен или другие проявления декомпенсации. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

Включение оценки градиента давления в печёночных венах в дизайн исследования

1.15. В клинических исследованиях, изучающих новые методы лечения, следует поощрять измерение градиента давления в печёночных венах, но это не обязательно, если чётко определены конечные точки, связанные с портальной гипертензией.

1.16. При вирусном, алкогольном и, в разумных пределах, неалкогольном циррозе печени, связанном со стеатогепатитом, оценка реакции на градиент давления в печёночных венах рекомендуется в качестве суррогатной конечной точки в клинических исследованиях фазы II, где ожидается низкая частота событий. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

1.17. Надёжность измерения градиента давления в печёночных венах высока, но она зависит от стадии заболевания печени (ниже у пациентов с декомпенсацией) и его этиологии (выше у пациентов с алкоголь-ассоциированными заболеваниями). Это следует учитывать при планировании клинических исследований на основе оценки градиента давления в печёночных венах. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Оценка хирургических рисков

1.18. Наличие значимой портальной гипертензии, определяемой либо по градиенту давления в печёночных венах 10 мм рт. ст., либо по клиническим проявлениям портальной гипертензии, связано с более высоким риском декомпенсации и смертности у больных циррозом печени, перенёвших резекцию печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.19. У кандидатов на внепечёночную абдоминальную операцию градиент давления в печёночных венах 16 мм рт. ст. связан с повышенным риском краткосрочной смертности после операции. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Градиент портального давления на фоне трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта

1.20. Градиент портального давления следует измерять до и после установки трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.21. Анатомические места для измерения градиентного портального давления после установки трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта должны включать воротную вену и нижнюю полую вену (на выходе из шунта). (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.22. При установленном непосредственном трансъюгулярном внутрипечёночном портосистем-

ном шунте градиент портального давления может зависеть от различных факторов, таких как общая анестезия, использование вазоактивных веществ или гемодинамическая нестабильность, и, следовательно, немедленное измерение градиента портального давления после трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта может не отражать его долгосрочного эффекта. Измерения градиентного портального давления у гемодинамически стабильных, не седатированных пациентов лучше отражают градиент портального давления после установки трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта и рекомендуются для использования. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.23. У пациентов с варикозным кровотечением, имеющим трансъюгулярный внутрипечёночный портосистемный шунт, снижение абсолютного градиента портального давления до <12 мм рт.ст. связано со снижением риска портального гипертензивного кровотечения и является предпочтительной целью для достижения гемодинамического успеха. Также может быть полезным относительное снижение градиента портального давления, по крайней мере, на 50% от исходного уровня, наблюдавшегося до установки трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

1.24. При клиническом или доплерографическом подозрении на дисфункцию трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта, для оценки необходимости его ревизии, показано повторное измерение градиентного портального давления. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

2) Неинвазивные методы исследования при острой-хронической печёночной недостаточности и портальной гипертензии

Определение острой-хронической печёночной недостаточности

2.1. Использование эластографии в клинической практике обеспечило раннее выявление пациентов с нелеченым или активным хроническим заболеванием печени с риском развития значимой портальной гипертензии и, следовательно, с риском декомпенсации и смерти, связанной с патологией печени. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

2.2. Термин острая-хроническая печёночная недостаточность был предложен для отражения тяжёлого фиброза и цирроза печени у пациентов с продолжающимся хроническим заболеванием печени. Определение острой-хронической недостаточности печени, основанное на измерении жёсткости печени, направлено на стратификацию риска значимой

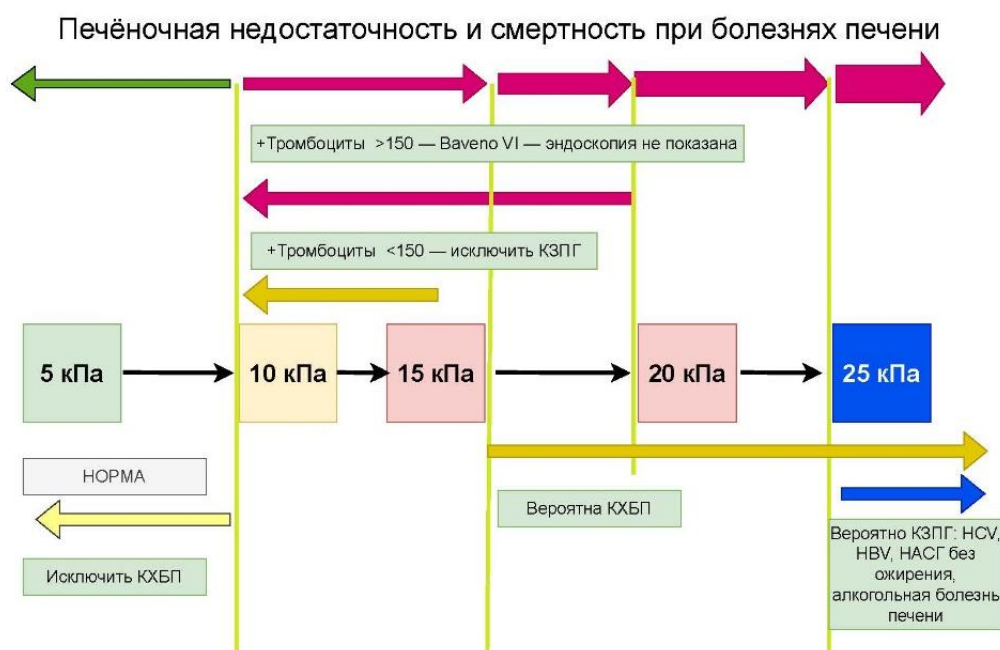


Рис. 1. Недостаточность функции печени и смертность при болезнях печени. КХБП — компенсированная прогрессирующая хроническая болезнь печени, КЗПГ - клинически значимая портальная гипертензия

портальной гипертензии и декомпенсации, независимо от гистологической стадии или возможности измерения жёсткости печени, чтобы выявить эти стадии. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

2.3. В настоящее время оба термина — «острая-хроническая печёночная недостаточность» и «компенсированный цирроз печени» можно считать приемлемыми, но не взаимозаменяемыми. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

Критерии выявления острой-хронической печёночной недостаточности

2.4. Показатели жёсткости печени по данным метода транзиентной эластографии, равные <10 кПа при отсутствии других клинических или инструментальных признаков, исключают острую-хроническую печёночную недостаточность; значения от 10 до 15 кПа свидетельствуют об острой-хронической печёночной недостаточности; значения >15 кПа с высокой степенью вероятности свидетельствуют об острой-хронической печёночной недостаточности. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

2.5. Пациенты с хроническими заболеваниями печени и показателями жёсткости печени полученными с помощью транзиентной эластографии <10 кПа, имеют незначительный 3-летний риск (< 1%) декомпенсации и смерти, связанной с печенью. (Эта новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

2.6. Больных с острой-хронической печёночной недостаточностью следует направлять для даль-

нейшего обследования к специалисту по заболеваниям печени. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

2.7. Инвазивные методы (биопсия печени, градиент давления в печёночных венах) могут быть использованы для дальнейшего индивидуального обследования пациента в специализированных центрах. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

Результат и прогноз

2.8. Измерение жёсткости печени, независимо от метода, использованного для её измерения, содержит прогностическую информацию об острой-хронической печёночной недостаточности, как при первичном обследовании, так и в ходе динамического наблюдения. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

2.9. «Правило пяти» по данным измерения жёсткости печени с помощью транзиентной эластографии: 10-15-20-25 кПа следует использовать для обозначения прогрессивно увеличивающегося относительного риска декомпенсации и смерти, связанного с патологией печени, независимо от этиологии хронического заболевания печени. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Как наблюдать за пациентами

2.10. Пациенты с показателями жёсткости печени 7-10 кПа и продолжающимся повреждением печени должны наблюдаться в индивидуальном порядке на предмет изменений, указывающих на прогрессирование острой-хронической печёночной недоста-

точности. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

2.11. Транзиентная эластография может давать ложноположительные результаты, поэтому измерение индекса жёсткости печени 10 кПа следует повторить натощак или дополнить определением сывороточных маркеров фиброза со следующими уровнями показателей: фиброз-4 2,67, тест усиления фиброза печени 9,8, ФиброТест 0,58 для алкогольных или вирусных заболеваний печени, ФиброТест 0,48 для неалкогольной жировой болезни печени. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

2.12. У больных с острой-хронической печёночной недостаточностью измерение жёсткости печени можно повторять каждые 12 нед. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

2.13. Клинически значимое снижение жёсткости печени, которое связано со значительным снижением риска декомпенсации и смерти, может быть сформулировано как снижение показателей жёсткости печени на 20%, связанное с уровнем жёсткости печени <20 кПа или любое снижение показателя жёсткости печени до <10 кПа. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Диагностика значимой портальной гипертензии у больных с острой-хронической печёночной недостаточностью

2.14. Хотя концепция значимой портальной гипертензии прежде всего оценивается на основании градиента давления в печёночных венах, в клинической практике для выявления значимой портальной гипертензии неинвазивные тесты тоже могут считаться достаточно точными. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

2.15. Показатели жёсткости печени при измерении методом транзиентной эластографии 15 кПа плюс количество тромбоцитов 150×10^9 /л исключает значимую портальную гипертензию у больных с острой-хронической печёночной недостаточностью. Чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата >90% (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

2.16. У больных с алкогольной острой-хронической печёночной недостаточностью и без ожирения (ИМТ <30 кг/м²) для установления выраженной портальной гипертензии и отнесения их в группу пациентов с риском эндоскопических признаков портальной гипертензии и повышенным риском декомпенсации достаточно показателей 25 кПа. Специфичность и положительная прогностическая ценность рекомендации >90% (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

2.17. У пациентов с вирусной или алкогольной зависимостью и без ожирения и острой-хронической печёночной недостаточностью, связанной с неалкогольным стеатогепатитом, при показателях

транзиентной эластографии <25 кПа, для прогнозирования риска развития значимой портальной гипертензии может быть использована модель ANTICIPATE. Согласно этой модели, пациенты со значениями жёсткости печени в пределах 20-25 кПа и количеством тромбоцитов $<150 \times 10^9$ /л или значениями жёсткости печени в пределах 15-20 кПа и количеством тромбоцитов $<110 \times 10^9$ /л имеют значимый риск портальной гипертензии не ниже 60%. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

2.18. У пациентов с острой-хронической печёночной недостаточностью, связанной с неалкогольным стеатогепатитом, для прогнозирования риска значимой портальной гипертензии может использоваться модель диагностики неалкогольного стеатогепатита ANTICIPATE, включая измерение жёсткости печени, количества тромбоцитов и ИМТ. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Варикозное расширение вен и скрининговая эндоскопия у пациентов, которых нельзя лечить неселективными бета-блокаторами

2.19. Пациенты с декомпенсированным циррозом, которым не планируется лечение неселективными бета-блокаторами, должны пройти эндоскопию для скрининга варикозно расширенных вен, если их показатели жёсткости печени методом транзиентной эластографии составляют 20 кПа или количество тромбоцитов 150×10^9 л. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

2.20. Пациенты, избегающие скрининговой эндоскопии, могут наблюдаться ежегодно путём повторения транзиентной эластографии и подсчёта тромбоцитов. При увеличении жёсткости печени 20 кПа или снижении количества тромбоцитов 150×10^9 л, этим больным следует провести скрининговую эндоскопию

Жёсткость селезёнки

2.21. Измерение жёсткости селезёнки методом транзиентной эластографии можно использовать для исключения значимой портальной гипертензии при острой-хронической печёночной недостаточности, вызванной вирусным гепатитом (нелеченный ВГС; нелеченный и леченный ВГВ): показатели жёсткости селезёнки <21 кПа или для подтверждения этого диагноза при показателях жёсткости селезёнки >50 кПа соответственно. Необходима проверка наилучшего порогового значения с использованием специальной транзиентной эластографии с частотой 100 Гц, а также с использованием точечной эластографии сдвиговой волны и 2D-эластографии сдвиговой волны. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

2.22. У пациентов, которым не планируется назначение неселективных бета-блокаторов в связи с противопоказаниями или непереносимостью

и которым показана эндоскопия в соответствии с критериями Baveno VI (измерение жёсткости печени с помощью транзиентной эластографии 20 кПа или количество тромбоцитов 150×10^9 /л), для выявления лиц с низкой вероятностью высокого риска варикозно расширенных вен, у которых допустимо воздержаться от эндоскопии, можно использовать показатели жёсткости селезёнки, полученные с помощью транзиентной эластографии и составляющие 40 кПа. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

3) Лечение компенсированного прогрессирующего хронического заболевания печени после устранения его этиологического фактора

3.1. Устранение или подавление первичного этиологического фактора включает устойчивый вирусологический ответ у пациентов с HCV-инфекцией, подавление HBV при отсутствии коинфекции HDV у пациентов с хронической HBV-инфекцией и длительное воздержание от алкоголя у пациентов с алкогольной болезнью печени. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

3.2. Определение и влияние устранения или подавления первичного этиологического фактора при других прогрессирующих хронических заболеваниях печени установлены менее чётко. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

3.3. Избыточный вес, ожирение, диабет и употребление алкоголя являются важными факторами прогрессирования заболевания печени даже после устранения или подавления первичного этиологического фактора, и с ними следует бороться. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

3.4. Устранение или подавление первичного этиологического фактора приводит к потенциально значимому снижению градиента давления в печёночных венах у большинства пациентов и существенно снижает риск печёночной декомпенсации. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

3.5. Отсутствие (разрешение) значимой портальной гипертензии после устранения или подавления первичного этиологического фактора предотвращает развитие декомпенсации печени. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

3.6. Значения оптимального процента или степени абсолютного снижения градиента давления в печёночных венах, связанных с уменьшением печёночной декомпенсации после устранения или подавления первичного этиологического фактора у пациентов с острой-хронической печёночной недостаточностью и значимой портальной гипертензией, пока не установлены. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

3.7. При отсутствии сопутствующих факторов, пациентам с HCV-индуцированной острой-хронической недостаточностью печени, которые достигают устойчивого вирусологического ответа и демонстрируют устойчивое улучшение после лечения со значениями измерения жёсткости печени <12 кПа и тромбоцитах $>150 \times 10^9$ /л, наблюдение может быть прекращено, так как они не имеют выраженной портальной гипертензии и у них незначительный риск печёночной декомпенсации. У этих пациентов наблюдение за гепатоцеллюлярной карциномой следует продолжать. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

3.8. Критерии Baveno VI, т.е. показатели жёсткости печени <20 кПа и тромбоциты $>150 \times 10^9$ /л, можно использовать для исключения варикозно расширенных вен высокого риска у пациентов с HCV- и HBV-индуцированной острой-хронической печёночной недостаточностью, достигших устойчивого биологического вирусного ответа и подавления вируса соответственно. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

3.9. Пациенты с острой-хронической печёночной недостаточностью, получающие неселективные бета-блокаторы, без выраженной значимой портальной гипертензии (показатели жёсткости печени <25 кПа) после устранения или подавления первичного этиологического фактора, являются кандидатами для повторного эндоскопического исследования, предпочтительно по истечению 1-2 лет. При отсутствии варикозно расширенных вен терапию неселективными бета-блокаторами можно прекратить. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

4) Влияние неэтиологической терапии

4.1. У пациентов с циррозом печени и показаниями к назначению статинов использование статинов следует поощрять, поскольку эти препараты могут снижать портальное давление и улучшать общую выживаемость. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

4.2. У пациентов с циррозом печени В и С по Чайлд-Пью статины следует использовать в более низких дозах (симвастатин в максимальной дозе 20 мг/сут) и тщательно наблюдать за пациентами на предмет мышечной и печёночной токсичности. При ВГС циррозе печени Чайлд-Пью С польза статинов ещё не доказана, и их использование должно быть более ограниченным (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

4.3. Не следует ограничивать использование аспирина у пациентов с циррозом печени и показаниями к назначению аспирина, поскольку это может снизить риск гепатоцеллюлярной карциномы, осложнений, связанных с печенью, и смерти. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

4.4. Длительное применение альбумина может уменьшить риск осложнений цирроза печени и

улучшить выживаемость без трансплантации у пациентов с неосложненным асцитом, но формальные рекомендации не могут быть даны до тех пор, пока не станут доступны дополнительные данные. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

4.5. Кратковременное введение альбумина показано при спонтанном бактериальном перитоните, острым повреждении почек > 1А стадии, крупнообъемном парацентезе и в сочетании с терлипрессином при гепаторенальном синдроме. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

4.6. Первичная антибиотикопрофилактика рекомендуется отдельным пациентам с высоким риском спонтанного бактериального перитонита, например, при желудочно-кишечном кровотечении, циррозе печени С по Чайлд-Пью с асцитом при низком содержании белка. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

4.7. Вторичная антибиотикопрофилактика показана пациентам с предшествующим спонтанным бактериальным перитонитом. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

4.8. Рифаксимин показан для вторичной профилактики печёночной энцефалопатии. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

4.9. Рифаксимин следует использовать для профилактики манифестной печёночной энцефалопатии у пациентов с предшествующей манифестной печёночной энцефалопатией, подвергающихся плановому трансъюгулярному внутрипечёночному портосистемному шунтированию. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

4.10. Рифаксимин не показан за пределами этих показаний, включая первичную или вторичную профилактику спонтанного бактериального перитонита. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

4.11. Не следует препятствовать назначению антикоагулянтов пациентам с циррозом печени и одобренными показаниями к назначению антикоагулянтов, поскольку антикоагулянты могут снизить исходы, связанные с печенью, у пациентов с тромбозом воротной вены и без него и улучшить общую выживаемость. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

4.12. Пероральные антикоагулянты прямого действия столь же безопасны и эффективны для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с циррозом печени А/В по Чайлд-Пью, как и у пациентов без цирроза печени. Пероральные антикоагулянты прямого действия не рекомендуются пациентам с циррозом печени класса С по Чайлд-Пью. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

4.13. На кишечный микробиом можно воздействовать несколькими способами, включая пре-, про-, син- и постбиотики, диету, трансплантацию фекальной микробиоты, фаговую терапию, лекарства, биоинженерные бактерии и антибиотики. Необходимы интервенционные исследования для оценки функциональных механизмов и клиниче-

ских результатов, связанных с такой терапией.

4.14. Состав микробиома кишечника, например, высокая относительная численность Enterobacteriaceae в различных жидкостях организма (кал, слюна, кровь, желчь, слизистая оболочка кишечника, кожа), ассоциирован с тяжестью цирроза печени, осложнениями, органной недостаточностью и острой-хронической печёночной недостаточностью. Компоненты микробиома кишечника должны быть изучены на наличие биомаркеров, которые позволят определить стадию заболевания, а также возможности предсказать риск прогрессирования, вероятность получения пользы от его коррекции и эффективность такого вмешательства.

4.15. Трансплантация фекальной микробиоты с помощью клизмы или перорально, по-видимому, безопасна у пациентов с циррозом печени и печёночной энцефалопатией, но исследования её эффективности ещё не завершены.

4.16. При циррозе печени и портальной гипертензии необходимо дальнейшее изучение антифибротических методов лечения, включая воздействие на путь рецептора фарнезоид-Х, ренин-ангиотензиновую систему и ангиогенез.

5) Профилактика первой декомпенсации

5.1. Компенсированный цирроз печени определяется отсутствием настоящих или прошлых осложнений цирроза. Переход от компенсированного цирроза печени к декомпенсированному приводит к увеличению риска смертности. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.2. Компенсированный цирроз можно разделить на 2 стадии в зависимости от отсутствия или наличия значимой портальной гипертензии. Пациенты со значимой портальной гипертензией подвергаются повышенному риску декомпенсации. Целью лечения компенсированного цирроза печени является предотвращение осложнений, определяющих декомпенсацию. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

5.3. Профилактика декомпенсации особенно актуальна у компенсированных пациентов с выраженной портальной гипертензией или варикозно расширенными венами пищевода или желудка в связи с более высоким риском развития декомпенсации. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.4. Событием, определяющим декомпенсацию у компенсированного пациента, является явный асцит или плевральный выпот с увеличением градиента асцитического альбумина в сыворотке >11 г/л, явная печёночная энцефалопатия (степень по Вест-Хейвену II) и кровотечение из варикозно расширенных вен. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.5. Другими важными явлениями, связанными с печенью при компенсированном циррозе печени, являются развитие комбинированного поврежде-

ния печени и гепатоцеллюлярной карциномы. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.6. Можно ли рассматривать как декомпенсацию минимальное количество асцита, обнаруживаемое только при визуализационных процедурах, минимальную печёночную энцефалопатию и скрытое кровотечение из-за портальной гипертонической гастроэнтеропатии, пока неясно. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.7. Некоторые данные позволяют предположить, что сама по себе желтуха, при её нехолестатической этиологии, может быть первым проявлением цирроза печени у небольшого числа пациентов; однако выяснение того, следует ли считать эту декомпенсацию истинной первой декомпенсацией или она отражает наложенное повреждение печени и острой-хронической печёночной недостаточности при компенсированном циррозе печени, требует дальнейших исследований. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.8. Сопутствующие внепечёночные заболевания, которые часто встречаются у пациентов с компенсированным циррозом печени, могут неблагоприятно влиять на прогноз и требуют специального лечения. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

5.9. Пока недостаточно данных, чтобы сделать окончательные выводы о влиянии саркопении и хрупкости на естественное течение компенсированного цирроза печени. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.10. Бактериальные инфекции часто встречаются у больных с компенсированной клинически значимой портальной гипертензией. Они могут приводить к декомпенсации: асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен, печёночная энцефалопатия и, как следствие, отрицательно влиять на естественное течение заболевания. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.11. Сейчас недостаточно данных о том, часты ли инфекции при компенсированном циррозе печени без значимой портальной гипертензии и могут ли они влиять на прогноз сами по себе. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.12. Наложённые повреждения печени, такие как острый алкогольный гепатит, острый вирусный гепатит, вспышка HBV или лекарственное повреждение печени, могут ускорить декомпенсацию. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.13. Другие факторы, такие как гепатоцеллюлярная карцинома и обширное хирургическое вмешательство, могут ускорить декомпенсацию цирроза печени у пациентов с выраженной портальной гипертензией. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.14. Лечение неселективными бета-блокаторами (пропранололом, надололом или карведилолом) показано для предотвращения декомпенсации у пациентов со значимой портальной гипертензией. В отличие от традиционных неселективных бета-

блокаторов (т.е. пропранолола и надолола), карведилол обладает собственными анти-альфа-адренергическими сосудорасширяющими эффектами, что способствует его более сильному эффекту снижения портального давления. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.15. Карведилол является предпочтительным неселективным бета-блокатором при компенсированном циррозе печени, поскольку он более эффективен в снижении градиента давления в печёночных венах, имеет тенденцию к большей эффективности в предотвращении декомпенсации и к лучшей переносимости, чем традиционные неселективные бета-блокаторы. Он, как было продемонстрировано, улучшает выживаемость по сравнению с отсутствием активной терапии у компенсированных пациентов с значимой портальной гипертензией. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

5.16. Решение о лечении неселективными бета-блокаторами следует принимать при наличии клинических показаний, независимо от возможности измерения градиента давления в печёночных венах.

5.17. Пациентам с компенсированным циррозом печени, принимающим неселективные бета-блокаторы для предотвращения декомпенсации, скрининговая эндоскопия для выявления варикозно расширенных вен не требуется, поскольку эндоскопия в этом случае не изменит тактику лечения. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.18. Нет никаких доказательств того, что эндоскопические методы лечения, например, эндоскопическое лигирование вен, могут предотвратить асцит или печёночную энцефалопатию. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

5.19. У компенсированных пациентов с варикозно расширенными венами высокого риска, у которых есть противопоказания или непереносимость неселективных бета-блокаторов, рекомендуется эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен для предотвращения первого кровотечения из варикозно расширенных вен. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

5.20. В настоящее время нет показаний к использованию неселективного бета-блокатора у пациентов без значимой портальной гипертензии.

5.21. Тем не менее, в одном исследовании показано, что инъекции цианакрилата более эффективны, чем пропранолол, в предотвращении первого кровотечения у пациентов с крупными варикозно расширенными венами желудочно-пищеводного типа 2 или изолированными варикозно расширенными венами желудка 1 типа. Различий в выживаемости больных этих групп не было. Тем не менее, назначение неселективных бета-блокаторов показано этим пациентам для предотвращения декомпенсации. Требуются дальнейшие исследования у этих пациентов с использованием новых терапевтических подходов в дополнение к использованию неселективных бета-блокаторов. (В эту рекомендацию вне-

Рекомендуемая стандартизированная номенклатура для описания тромбоза воротной вены и портальной каверномы как в клинических, так и в исследовательских условиях

Особенность	Определение
В зависимости от времени	
Недавний	Тромбоз воротной вены не старше 6 мес
Хронический	Тромбоз воротной вены старше 6 мес
Процент окклюзии главной воротной вены	
Полностью окклюзионный	Нет просвета
Частично окклюзионный	Обструкция >50% просвета
Минимально окклюзионный	Обструкция <50% просвета
Кавернозная трансформация	Множество порто-портальных коллатералей без видимого просвета воротной вены
Реакция на лечение или изменение времени	
Прогрессивная	Тромб увеличивается в размерах или прогрессирует до более полной окклюзии.
Стабильная	Нет заметных изменений в размере или окклюзии.
Регрессивная	Тромб уменьшается в размерах или степени окклюзии.

Табл. 2.

Критерии определения порто-синусоидального сосудистого нарушения

	Признаки портальной гипертензии	Гистологические поражения, указывающие на порто-синусоидальные сосудистые нарушения, оценённые экспертом-патологом.
Специфические	<ul style="list-style-type: none"> • Варикозное расширение вен желудка, пищевода или эктопическое варикозное расширение вен • Портальное гипертоническое кровотечение • Портосистемные коллатерали при визуализации 	<ul style="list-style-type: none"> • Облитерирующая портальная венопатия (утолщение сосудистой стенки, окклюзия просвета, исчезновение воротных вен) • Узловая регенеративная гиперплазия • Неполный септальный фиброз (также называемый неполным септальным циррозом); эту последнюю особенность можно оценить только на эксплантатах печени, а не на биопсиях печени.
Неспецифические	<p>Асцит Тромбоциты ниже 150000/ мм³ Селезёнка 13 см по большой оси</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Аномалии портального тракта (умножение, дилатация артерий, перипортальные сосудистые каналы, aberrantные сосуды) • Архитектурные нарушения: неравномерное распределение портальных трактов и центральных вен. • Незональная синусоидальная дилатация • Лёгкий перисинусоидальный фиброз

сены изменения по сравнению с Baveno VI)

5.22. В настоящее время не установлено показаний к баллонно-окклюзионной ретроградной или антеградной трансвенозной облитерации или трансъюгулярному внутрипечёночному портосистемному шунтированию для первичной профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен желудка у компенсированных пациентов. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Программа дальнейших исследований

- В будущих исследованиях компенсированного цирроза печени следует учитывать конкурирующие риски со стороны сопутствующих заболеваний.
- Определить влияние раннего выявления и лечения сопутствующих заболеваний.
- Определить влияние саркопении и хрупкости и их лечения на прогноз и смертность пациентов с компенсированным циррозом печени.
- Определить прогностическую значимость наличия минимального асцита, обнаруживаемого только при визуализационных процедурах, мини-

мальной печёночной энцефалопатии и хронического кровотечения при портальной гипертензивной гастропатии.

- Определить прогностическое значение наличия одной только желтухи при компенсированном циррозе печени.
- Оценить роль статинов в предотвращении декомпенсации.
- Определить влияние единственной бактериальной инфекции и небактериальных инфекций на течение компенсированного цирроза печени.
- Определить влияние вакцинации (от пневмококковой, гемофильной, гриппозной, коронавирусной инфекций) на течение компенсированного цирроза печени.
- Оценить профилактику бактериальных инфекций у больных с выраженной портальной гипертензией и её влияние на частоту декомпенсации.
- Определить факторы, прогнозирующие, какие инфекции приведут к декомпенсации или ухудшению прогноза.

6) Острое варикозное кровотечение

6.1. Цель реанимации — сохранить перфузию тканей. Для восстановления и поддержания гемодинамической стабильности должно проводиться восстановление объёма циркулирующей крови.

6.2. Переливание эритроцитарной массы следует проводить с целевым уровнем гемоглобина в пределах 70-80 г/л, хотя политика переливания у отдельных пациентов должна также учитывать другие факторы, такие как сердечно-сосудистые заболевания, возраст, гемодинамический статус и продолжающееся кровотечение.

6.3. Пациентам с изменённым сознанием и активной рвотой кровью, перед эндоскопией рекомендуется интубация. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.4. Экстубацию следует проводить как можно быстрее после эндоскопии. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.5. При подозрении на кровотечение из варикозно расширенных вен следует как можно раньше назначить вазоактивные препараты (терлипрессин, соматостатин, октреотид) и продолжать их применение в течение 2-5 дней. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

6.6. У пациентов, принимавших терлипрессин, особенно у пациентов с сохранной функцией печени, было описано развитие гипонатриемии. В связи с этим им следует контролировать уровень натрия.

6.7. Антибиотикопрофилактика является неотъемлемой частью лечения пациентов с циррозом печени и кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и должна быть начата при их поступлении в стационар.

6.8. У пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью риск бактериальной инфекции и смертности очень низок, но все ещё необходимы более

проспективные исследования, чтобы оценить, можно ли избежать антибиотикопрофилактики в этой подгруппе пациентов.

6.9. Внутривенное введение цефтриаксона 1 г/24 ч показано пациентам с поздней стадией цирроза печени в условиях стационара с высокой распространённостью хинолон-резистентных бактериальных инфекций и у пациентов, ранее получавших хинолоновую профилактику, и всегда должно соответствовать местной резистентности. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

6.10. Недоедание увеличивает риск неблагоприятных исходов у пациентов с циррозом печени и острым кровотечением из варикозно расширенных вен, поэтому пероральное питание следует начинать как можно скорее. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.11. Манипуляции на дыхательных путях, включая использование назогастрального зонда, следует выполнять с осторожностью из-за риска лёгочной инфекции. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.12. Применение ингибиторов протонной помпы, начатое до эндоскопии, следует прекратить сразу же после процедуры, если нет строгих показаний к их продолжению. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.13. Шестинедельная смертность должна быть основной конечной точкой для исследований по лечению острого кровотечения из варикозно расширенных вен.

6.14. Неуспех пятидневного лечения определяется либо продолжающимся кровотечением, либо повторным кровотечением в течение первых 5 дней. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

6.15. Показателями, которые наиболее ценны для прогнозирования 6-недельной смертности, являются: класс С по Чайлд-Пью, обновлённая модель оценки терминальной стадии заболевания печени (MELD) и неспособность достичь первичного гемостаза.

6.16. Шкала Чайлд-Пью и модель терминальной стадии заболевания печени в настоящее время являются наиболее используемыми системами оценки тяжести.

6.17. После гемодинамической реанимации пациенты с подозрением на острое кровотечение из варикозно расширенных вен должны пройти верхнюю эндоскопию в течение 12 часов с момента обращения. Если состояние пациента нестабильно, эндоскопию следует провести как можно скорее и безопаснее. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

6.18. Рекомендуется наличие дежурного желудочно-кишечного эндоскописта, владеющего эндоскопическим гемостазом, и дежурного вспомогательного персонала, обладающего техническими знаниями в использовании эндоскопических устройств,

что позволяет проводить эндоскопию круглосуточно и без выходных. Стажёры, выполняющие процедуру, всегда должны находиться под пристальным наблюдением квалифицированного эндоскописта. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

6.19. Перед эндоскопией при отсутствии противопоказаний (удлинение интервала QT) следует рассмотреть возможность проведения инфузии эритромицина (250 мг внутривенно за 30-120 минут до эндоскопии).

6.20. Пациенты с острым кровотечением из варикозно расширенных вен должны находиться в отделениях интенсивной терапии.

6.21. Лигирование является рекомендуемой формой эндоскопической терапии при остром кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода.

6.22. Эндоскопическая терапия с использованием тканевых клеёв, например, N-бутилцианоакрилата и тромбина рекомендуется при остром кровотечении из изолированных варикозно расширенных вен желудка и варикозно расширенных вен желудочно-пищеводного перехода 2-й степени, выходящих за пределы кардии.

6.23. Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен или тканевый клей можно использовать при кровотечениях из варикозно расширенных вен желудочно-пищеводного перехода 1-й степени.

6.24. На основании имеющихся данных, гемостатический порошок не может быть рекомендован в качестве эндоскопической терапии первой линии при остром расширении вен. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.25. При портальной гипертензивной гастропатии и антральной сосудистой эктазии желудка для местного лечения портальной гипертензивной гастропатии может использоваться эндоскопическая терапия — аргоноплазменная коагуляция, радиочастотная абляция или лигирование. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.26. Всем пациентам с острым кровотечением из варикозно-расширенных вен следует пройти визуализационное исследование брюшной полости, предпочтительно с контрастным усилением (КТ или МРТ), с целью исключения тромбоза висцеральных вен, гепатоцеллюлярной карциномы и для картирования портосистемных коллатералей, чтобы подобрать лечение. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.27. Пациентам с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и варикозно расширенных вен желудочно-пищеводного перехода типа 1 или 2 по Sarin и Kumar, которые соответствуют любому из следующих критериев: класс С по Чайлд-Пью <14 баллов или класс В по Чайлд-Пью >7 с активным кровотечением при первичной эндоскопии или градиентом давления в печёночных венах >20 мм рт. ст. на момент кровотечения, показана профилактическая установка трансъюгулярного

внутрипечёночного портосистемного шунта с применением стентов, покрытых политетрафторэтиленом, в течение 72 часов, в идеале — до 24 часов. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

6.28. У пациентов, соответствующих критериям для превентивной установки трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта, наличие у них острой-хронической печёночной недостаточности, печёночной энцефалопатии при поступлении и гипербилирубинемии не следует считать противопоказаниями для этого вмешательства. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.29. При рефрактерном кровотечении из варикозно расширенных вен, в качестве переходной терапии к основному лечению, такому как трансъюгулярный внутрипечёночный портосистемный шунт, покрытый политетрафторэтиленом, должна применяться баллонная тампонада или саморасширяющиеся металлические стенты. Саморасширяющиеся металлические стенты так же эффективны, как и баллонная тампонада, и более безопасны. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

6.30. Неспособность контролировать кровотечение из варикозно расширенных вен, несмотря на комбинированную фармакологическую и эндоскопическую терапию, лучше всего решается установкой трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта, покрытого политетрафторэтиленом. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

6.31. Трансъюгулярный внутрипечёночный портосистемный шунт может оказаться бесполезным у пациентов с циррозом печени по Чайлд-Пью 14 или с показателем MELD >30 и уровнем лактата >12 ммоль/л, если только в краткосрочной перспективе не планируется трансплантация печени. Решение о выполнении трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунтирования у таких пациентов должно приниматься в индивидуальном порядке. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.32. Пациентам с острым кровотечением из варикозно расширенных вен и печёночной энцефалопатией следует назначить лактулозу перорально или в клизмах. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.33. У пациентов с острым кровотечением из варикозно расширенных вен для предотвращения печёночной энцефалопатии следует использовать быстрое удаление крови из желудочно-кишечного тракта назначение лактулозы перорально и в клизмах. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.34. Варикозное кровотечение обусловлено портальной гипертензией, поэтому целью лечения является снижение портального давления, а не коррекция нарушений коагуляции. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.35. Традиционные тесты свёртывания крови, а именно протромбиновое время, международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время, неточно отражают гемостатический статус больных с запущенными заболеваниями печени. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

6.36. При остром эпизоде кровотечения из варикозно расширенных вен не рекомендуется переливание свежзамороженной плазмы, поскольку оно не устраняет коагулопатию и может привести к перегрузке объёмом и усилению портальной гипертензии. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.37. Нет доказательств того, что при остром кровотечении из варикозно расширенных вен количество тромбоцитов и уровень фибриногена коррелируют с риском неудачи остановки кровотечения или возникновения повторного кровотечения. Однако в случае невозможности остановить кровотечение, решение о коррекции нарушений гемостаза должно рассматриваться в индивидуальном порядке. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.38. При остром кровотечении из варикозно расширенных вен не рекомендуются такие препараты, как рекомбинантный фактор VIIa и транексамовая кислота. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.39. У пациентов с острым кровотечением из варикозно расширенных вен, которые принимают антикоагулянты, приём этих препаратов следует временно прекратить до тех пор, пока кровотечение не будет взято под контроль. Продолжительность прекращения лечения антикоагулянтами должна подбираться индивидуально в зависимости от серьёзности показаний к назначению антикоагулянтов. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.40. У пациентов с изолированным варикозным расширением вен желудка 2го или 1го типа по Sarin и эктопическим варикозом, как альтернатива эндоскопическому лечению или трансъюгулярному внутрипечёчному портосистемному шунту может рассматриваться ретроградная трансвенозная облитерация с баллонной окклюзией, при условии, что это вмешательство осуществимо по типу и диаметру шунта, поскольку было доказано, что этот метод безопасен и эффективен. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.41. У пациентов с эктопическим варикозом следует рассмотреть возможность эндоваскулярного или эндоскопического лечения. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.42. Для остановки кровотечения или для снижения риска рецидива варикозного кровотечения из варикозно расширенных вен желудка или эктопического варикоза, можно комбинировать трансъюгулярный внутрипечёчный портосистемный шунт с эмболизацией, особенно в тех случаях, когда, несмотря на снижение портосистемного градиента давления, портальный поток остаётся направлен-

ным к коллатералям. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

6.43. У пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены лечение острого кровотечения из варикозно расширенных вен, если это возможно, следует проводить в соответствии с рекомендациями для пациентов без тромбоза воротной вены. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Программа дальнейших исследований

- Определить роль вазоактивных препаратов и антибиотиков у пациентов класса A по шкале Чайлд-Пью.
- Определить наиболее короткий срок для терапии вазоактивными препаратами
- Дать определение активного кровотечения при эндоскопии, оценить его субъективность и прогностическую ценность.
- Определить клиническую роль неинвазивных маркеров портального давления.
- Определить роль кровоостанавливающего порошка при острых и рефрактерных кровотечениях из варикозно расширенных вен.
- Определить роль тромбина в лечении кровотечений из варикозно расширенных вен желудка.
- Провести оценку эффективности превентивного трансъюгулярного внутрипечёчного портосистемного шунтирования у пациентов с варикозно расширенными венами желудка.
- Определить оптимальную тактику ведения пациентов, не соответствующих критериям высокого риска, используемым для превентивного трансъюгулярного внутрипечёчного портосистемного шунтирования.
- Определить экономическую эффективность саморасширяющихся металлических стентов
- Разработать альтернативы применению зондов Блейкмора/Линтона.
- Определить роль таких тестов свёртывания крови, как вязкоэластические тесты и оценка тромбинообразования для диагностики и коррекции нарушений гемостаза при декомпенсированном циррозе печени и остром кровотечении из варикозно расширенных вен с использованием клинических конечных точек.
- Определить потенциальную роль концентратов протромбинового комплекса, фибриногена или криопреципитата при лечении больных с кровотечением и циррозом печени.
- Оценить, существует ли какая-либо связь между низким количеством тромбоцитов или фибриногена и риском кровотечения из варикозно расширенных вен, неспособностью остановить кровотечение или кровотечением после эндоскопического лигирования.
- Определить контингент пациентов, которым будет показана эмболизация варикозно расширенных вен во время трансъюгулярного внутрипечё-

ночного портосистемного шунтирования.

- Определить влияние тромбоза воротной вены на прогноз пациентов с сочетанным циррозом печени и острым варикозным расширением вен.

- Определить оптимальную продолжительность вазоактивной терапии у больных циррозом печени с тромбозом воротной вены и острым кровотечением из варикозно расширенных вен.

- Определить роль профилактического трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунтирования у пациентов с циррозом печени с тромбозом воротной вены и острым кровотечением из варикозно расширенных вен.

6.62. Установить оптимальные методы лечения острого кровотечения из варикозно расширенных вен у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены, включая назначение антикоагулянтов и выбор времени для эндоскопических или инвазивных процедур

7) Предотвращение дальнейшей декомпенсации

Определение понятия « дальнейшая декомпенсация »

7.1. Дальнейшая декомпенсация при циррозе представляет собой прогностическую стадию, связанную с ещё более высокой смертностью, чем при первой декомпенсации. Конкретными событиями, определяющими дальнейшую декомпенсацию, являются любые из следующих:

а) Развитие второго декомпенсирующего события, вызванного портальной гипертензией (асцит, кровотечение из варикозно-расширенных вен, печёночная энцефалопатия) или желтухи;

б) Развитие рецидивирующих варикозных кровотечений, рецидивирующего асцита (необходимость 3 объёмных парацентезов в течение 1 года), рецидивирующей энцефалопатии, развитие спонтанного бактериального перитонита или гепаторенального синдрома;

с) У пациентов поступивших с одним только кровотечением при развитии асцита, энцефалопатии или желтухи в период восстановления после кровотечения, но не в том случае, если эти явления происходят примерно во время кровотечения. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Предотвращение дальнейшей декомпенсации у больных с асцитом

7.2. Пациентам с декомпенсированным циррозом печени следует рассматривать возможность трансплантации печени. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

7.3. Пациенты с асцитом, которые не принимают традиционные неселективные бета-блокаторы (т.е. пропранолол или надолол) или карведилол, должны пройти скрининговую эндоскопию. (Это новая

рекомендация по сравнению с Baveno VI)

7.4. У пациентов с рецидивирующим асцитом (необходимость 3 парацентезов большого объёма в течение 1 года), следует обсудить возможность установки трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта независимо от наличия или отсутствия варикозно расширенных вен или кровотечений из варикозно расширенных вен в анамнезе. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

7.5. Пациентам с асцитом и варикозно расширенными венами низкого риска (небольшие, т.е. <5 мм, нет «красных знаков», не класс С по Чайлд-Пью), для предотвращения первого кровотечения из варикозно-расширенных вен можно назначить неселективные бета-блокаторы или карведилол. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

7.6. Пациентам с асцитом и варикозно расширенными венами высокого риска (большого диаметра, т.е. ≥5 см, симптомами красных пятен (красные пятна или полосы на варикозно расширенных венах — это признак повышенного риска кровотечения или уже произошедшего кровотечения) или классом С по Чайлд-Пью, показана профилактика первого кровотечения из варикозно расширенных вен с помощью традиционных неселективных бета-блокаторов или карведилола, что предпочтительнее, чем эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

7.7. У пациентов с асцитом при стойком низком артериальном давлении (систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст. или среднее артериальное давление <65 мм рт.ст.), а также при гепаторенальном синдроме, приём традиционных неселективных бета-блокаторов или карведилола следует уменьшить или прекратить. Как только кровяное давление вернётся к исходному уровню или будет устранён гепаторенальный синдром, приём неселективных бета-блокаторов можно будет возобновить. Если у пациента остаётся непереносимость неселективного бета-блокатора, рекомендуется эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен для предотвращения кровотечения. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

Профилактика повторного кровотечения из варикозно расширенных вен (вторичная профилактика)

7.8. Терапией первой линии для профилактики рецидивирующих кровотечений из варикозно расширенных вен является комбинация традиционного неселективного бета-блокатора или карведилола и эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

7.9. Трансъюгулярный внутрипечёночный пор-

тосистемный шунт является методом выбора у тех пациентов, у которых возникает повторное кровотечение, несмотря на приём неселективных бета-блокаторов или карведилола и проведенное эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен.

7.10. У пациентов, которые не могут получить или переносить эндоскопическое лигирование расширенных вен или карведилол или традиционные неселективные бета-блокаторы, любой из этих методов лечения можно использовать отдельно, а у пациентов с рецидивирующим асцитом следует рассмотреть возможность применения трансъюгулярного внутрипечёчного портосистемного шунтирования. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

7.11. У пациента с кровотечением, развившемся несмотря на его приверженность первичной профилактике путём приёма традиционного неселективного бета-блокатора или карведилола, рекомендуется применять сочетание традиционного неселективного бета-блокатора или карведилола и эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен. Также возможно использовать трансъюгулярное внутрипечёчное портосистемное шунтирование. Оно показано и тем пациентам, у которых наблюдаются эпизоды повторяющегося асцита. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Профилактика рецидивирующих кровотечений при портальной гипертензивной гастропатии

7.12. Портальную гипертензивную гастропатию и полиповидные поражения желудка или тонкой кишки, связанные с портальной гипертензией, следует отличать от эктазии антральных сосудов желудка, поскольку методы лечения различаются. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

7.13. Неселективные бета-блокаторы являются терапией первой линии для предотвращения рецидивов кровотечений при портальной гипертензивной гастропатии.

7.14. Эндоскопическое лечение, например, аргонноплазменная коагуляция или гемоспрей может использоваться для купирования рецидивирующего кровотечения при портальной гипертензивной гастропатии. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

7.15. Трансъюгулярный внутрипечёчный портосистемный шунт показан при трансфузионно-зависимой портальной гипертензивной гастропатии, возникшей несмотря на традиционную неселективную терапию бета-блокаторами или карведилолом и эндоскопическое лечение. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

Роль инфекций при декомпенсированном циррозе печени

7.16. Бактериальные инфекции часто встречаются у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и могут вызвать дальнейшую декомпенсацию. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

7.17. У всех пациентов, госпитализированных с декомпенсацией, следует исключить бактериальные инфекции. Минимальное обследование при инфекциях должно включать диагностический парацентез, рентгенографию грудной клетки, посев крови, асцитической жидкости и мочи, а также осмотр кожных покровов. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

7.18. Пациентов с бактериальными инфекциями следует незамедлительно лечить антибиотиками. Эмпирическое лечение антибиотиками должно быть адаптировано к местной эпидемиологической обстановке, факторам риска развития множественной лекарственной устойчивости бактерий и тяжести инфекции. Если ответа на антибиотикотерапию не наблюдается, следует предположить вирусные и грибковые инфекции. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

Роль саркопении и хрупкости в дальнейшей декомпенсации

7.19. Хрупкость (немощность, дряхлость), а также недостаточность питания и саркопения влияют на выживаемость пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Эти факторы следует оценивать с помощью доступных стандартизированных инструментов. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

7.20. Все пациенты с декомпенсированным циррозом печени должны получить консультацию по питанию и проинформированы о пользе регулярных физических упражнений. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

7.21. Хотя у некоторых пациентов после трансъюгулярного внутрипечёчного портосистемного шунтирования саркопения уменьшается, наличие предпроцедурной саркопении также связано с плохими исходами, например, энцефалопатией или более медленным разрешением асцита, и более высокой смертностью. Следовательно, саркопения сама по себе не должна быть показанием к трансъюгулярному внутрипечёчному портосистемному шунту. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Диагностика компенсации цирроза печени

7.22. Концепция рекомпенсации предполагает, что после устранения этиологии цирроза происходит хотя бы частичный регресс структурных и

функциональных изменений цирроза печени. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

7.23. Клинически определение «компенсации» основано на консенсусе экспертов и требует выполнения всех следующих критериев:

а. Устранение/подавление/лечение первичной этиологии цирроза печени: элиминация вируса гепатита С, устойчивая супрессия вируса гепатита В, устойчивое воздержание от алкоголя при циррозе печени, вызванном алкоголем;

б. Разрешение асцита (без диуретиков), энцефалопатии (без лактулозы/рифаксимины) и отсутствие рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен (в течение как минимум 12 месяцев);

с. Стойкое улучшение показателей функции печени (альбумин, МНО, билирубин). (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

7.24. Поскольку тяжёлая клинически значимая портальная гипертензия может сохраняться, несмотря на компенсацию, приём неселективных бета-блокаторов не следует прекращать до тех пор, пока не разрешится клинически значимая портальная гипертензия. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

7.25. Разрешение асцита на фоне приёма диуретиков или после трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунтирования или отсутствие рецидивов варикозно расширенных вен на фоне традиционного неселективного бета-блокатора + эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен или после приёма карведилола в сочетании с эндоскопическим лигированием варикозно расширенных вен или после установки трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта без устранения/подавления/лечения первичного этиологического фактора и без улучшения синтетической функции печени не является свидетельством рекомпенсации. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Программа дальнейших исследований

Дальнейшая декомпенсация и рекомпенсация

- Изучить влияние времени до дальнейшей декомпенсации на прогноз.
- Получить данные, подтверждающие предложенную концепцию компенсации цирроза печени, особенно о сроках, необходимых для того, чтобы считать пациента действительно компенсированным.
- Оценить связь между рекомпенсацией и разрешением выраженной портальной гипертензии.
- Определить влияние этиологической терапии, отличной от воздержания от алкоголя и противовирусной терапии, на рекомпенсацию.

Неселективные бета-блокаторы и дальнейшая декомпенсация

- Проспективные исследования должны оценить, предотвращает ли лечение неселективными бета-блокаторами дальнейшую декомпенсацию (без повторного кровотечения) у пациентов с декомпенсацией.
- Проспективные исследования должны оценить, является ли терапия под контролем градиентного давления в печёночных венах (традиционный неселективный бета-блокатор/карведилол) более эффективной для предотвращения дальнейшей декомпенсации по сравнению со стратегиями без градиентного давления в печёночных венах.
- Определить оптимальные пороговые значения артериального давления (среднее артериальное давление/систолическое артериальное давление) для определения безопасного использования бета-блокаторов и карведилола
- Определить, безопасно ли снижение дозы (по сравнению с отменой) традиционных неселективных бета-блокаторов и карведилола.
- Определить влияние отмены неселективных бета-блокаторов на естественное течение декомпенсированного цирроза печени.
- Оценить преимущество карведилола перед традиционными неселективными бета-блокаторами при вторичной профилактике варикозно-расширенных кровотечений.

Трансъюгулярный внутрипечёночный портосистемный шунт и дальнейшая декомпенсация

- Оценить пользу трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунтирования для вторичной профилактики у пациентов с неселективной непереносимостью или отсутствием ответа на бета-блокаторы и асцитом, которые не соответствуют строгим критериям рецидивирующего асцита.
- Установить, является ли профилактическая установка трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта позднее первых 72-часов все ещё полезной.
- Оценить гемодинамические и негемодинамические эффекты неселективных бета-блокаторов у пациентов после трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунтирования.

Саркопения, хрупкость, питание и дальнейшая декомпенсация

- Определить влияние диеты на естественное течение декомпенсации.
- Определить влияние лечения саркопии и хрупкости на естественное течение декомпенсации.
- Определить роль саркопии в отборе больных для трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунтирования.

8) Тромбоз висцеральных вен

Диагностика этиологических факторов первичного тромбоза системы воротной вены или отводящих путей печёночных вен

8.1. Пациентам с первичным тромбозом висцеральных вен при отсутствии цирроза печени рекомендуется тесное сотрудничество с профильными специалистами для комплексного обследования с учётом протромботических факторов и системных заболеваний. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.2. У больного могут присутствовать различные комбинации факторов риска тромбоза, поэтому выявление одного фактора риска не препятствует проведению полного обследования. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.3. У всех взрослых пациентов следует искать миелопролиферативную неоплазию путём тестирования на мутацию V617F JAK2.

8.4. У пациентов без обнаруживаемой мутации JAK2 V617F нужно рассмотреть возможность дополнительных исследований на предмет миелопролиферативного новообразования, включая соматические мутации кальретикулина и янускиназы 2 (JAK2) в 12 экзоне (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.5. У всех взрослых пациентов с первичным тромбозом внутренних вен без мутации, приводящей к миелопролиферативному новообразованию, биопсия костного мозга должна обсуждаться в сотрудничестве с гематологами, чтобы исключить миелопролиферативное новообразования, независимо от количества клеток крови. Биопсия костного мозга особенно показана пациентам при отсутствии у них серьёзных факторов риска тромбоза. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

Синдром Бадда-Киари — определение

8.6. Синдром Бадда-Киари является следствием препятствия печёночному венозному оттоку. Обструкция может располагаться от уровня мелких печёночных вен до уровня входа нижней полой вены в правое предсердие.

8.7. Синдром Бадда-Киари является предпочтительным обозначением любой первичной обструкции оттока печёночных вен. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.8. Синдром Бадда-Киари считается вторичным, когда механизмом венозной обструкции является внешняя компрессия, например, доброкачественной или злокачественной опухолью. В противном случае синдром Бадда-Киари считается первичным. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

Синдром Бадда-Киари — диагностика

8.9. Проявления синдрома Бадда-Киари чрезвычайно разнообразны, поэтому диагноз необходимо учитывать у любого пациента с острым, острым-хроническим или хроническим заболеванием печени. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.10. Синдром Бадда-Киари диагностируется при обнаружении обструкции венозного просвета или наличии коллатералей печёночных вен при отсутствии открытых печёночных вен.

8.11. Биопсию печени не следует проводить для диагностики синдрома Бадда-Киари, если сосудистая визуализация демонстрирует обструкцию путей оттока печёночных вен.

8.12. Биопсия печени необходима для диагностики синдрома Бадда-Киари, если при визуализации не выявляется обструкция печёночных вен. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.13. У пациентов с синдромом Бадда-Киари печёночные узелки встречаются часто и чаще всего они доброкачественные. Однако может возникнуть гепатоцеллюлярная карцинома, и поэтому пациентов следует контролировать с помощью периодической визуализации и измерения альфа-фетопротеина. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.14. Для периодической визуализации можно предложить интервал в 6 месяцев. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.15. До сих пор неясно, какой из методов, ультразвуковой или МРТ, следует использовать для периодического скрининга. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.16. Пациентов, у которых развиваются узелки, следует направлять в центры, имеющие опыт лечения синдрома Бадда-Киари.

8.17. Обследование узла может сначала включать магнитный резонанс с использованием гепатобилиарных контрастных веществ. Биопсия поражения показана для окончательного диагноза гепатоцеллюлярной карциномы. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Синдром Бадда-Киари — лечение

8.18. Лечение синдрома Бадда-Киари следует проводить поэтапно, включая антикоагулянтную терапию, ангиопластику/стентирование/тромбэктомии/тромболизис, трансъюгулярный внутривенный портосистемный шунт и ортотопическую трансплантацию печени.

8.19. Всем пациентам с первичным синдромом Бадда-Киари следует назначать длительную антикоагулянтную терапию. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.20. Из-за повышенного риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении использование не-

фракционированного гепарина обычно не рекомендуется и может применяться только в особых ситуациях, например, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин, в ожидании инвазивных процедур. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.21. Стенозы, поддающиеся чрескожной ангиопластике или стентированию (стенозы короткой длины), следует активно выявлять и лечить соответствующим образом.

8.22. Операции по установке трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта должны предприниматься хирургами, имеющими специальный опыт лечения синдрома Бадда-Киари, когда ангиопластика/стентирование/тромбэктомия/тромболизис невозможны и когда состояние пациента не улучшается от медикаментозной терапии, включая антикоагулянты.

8.23. Улучшение нужно диагностировать при достижении у пациента комбинации нескольких результатов: снижения скорости образования асцита, снижения сывороточного билирубина, сывороточного креатинина и МНО (при его повышении), а также увеличения фактора V у тех пациентов которые получают антагонисты витамина K. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.24. Показатели прогностического индекса BCS-TIPS, которые позволяют прогнозировать выживаемость без трансплантации у пациентов, получающих TIPS могут использоваться для прогнозирования исхода у пациентов с синдромом Бадда-Киари, которым обсуждается возможность установки трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.25. Трансплантацию печени следует рассматривать у пациентов с неконтролируемыми клиническими проявлениями, несмотря на планомерное лечение или у пациентов с высоким показателем прогностического индекса BCS-TIPS (>7) перед установкой трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.26. У пациентов с синдромом Бадда-Киари, проявляющимся острой печёночной недостаточностью, следует рассмотреть возможность срочной трансплантации печени. Экстренный трансъюгулярный внутрипечёночный портосистемный шунт следует выполнять независимо от постановки пациента очередь для трансплантации печени. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Тромбоз воротной вены и портальной каверномы при отсутствии цирроза печени — определение

8.27. Тромбоз воротной вены характеризуется наличием тромба в стволе воротной вены или её ветвях. Портальная кавернома представляет собой сеть порто-портальных коллатералей, которая раз-

вивается вследствие предшествующей обструкции воротной вены. Обструкция, приводящая к каверноме, чаще всего связана с тромбозом у взрослых, реже у детей и молодых людей. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.28. Для того, чтобы отличить тромбоз воротной вены от внесосудистой компрессии венозного просвета соседним объёмным образованием, следует использовать визуализирующие методы исследования, (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.29. У таких пациентов следует исключить цирроз или злокачественные новообразования и исследовать другие основные заболевания печени, например, порто-синусоидальное сосудистое расстройство или другое хроническое заболевание печени. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

Тромбоз воротной вены и портальная кавернома при отсутствии цирроза печени — диагноз

8.30. Для постановки диагноза тромбоза воротной вены или каверномы, ультразвуковая доплерография, КТ или магнитно-резонансная ангиография должны выявить наличие твёрдого внутрипросветного материала, не демонстрирующего усиления после инъекции сосудистых контрастных веществ (при тромбозе воротной вены) или сеть порто-портальных коллатералей (при каверноме). Если диагноз поставлен с помощью доплеровского ультразвукового исследования, необходимо подтверждение с помощью КТ с контрастным усилением или магнитно-резонансной ангиографии. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.31. Для последующей оценки спонтанного течения или ответа на лечение необходима стандартизованная документация по исходной локализации, протяжённости и степени просветной обструкции и хроничности образования тромба. (Табл. 1) (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.32. Тромбоз воротной вены и портальная кавернома у взрослых часто связаны не с одним, а с несколькими факторами риска тромбоза, которые могут протекать латентно и их следует выявлять.

8.33. У пациентов с тромбозом воротной вены после абдоминальной операции или панкреатита показания для проведения инвазивных процедур (например, биопсии костного мозга или биопсии печени), должны оцениваться в индивидуальном порядке, учитывая их ожидаемую низкую диагностическую эффективность в таких группах больных и риск осложнений, связанный с этими процедурами. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.34. Если печень пациента при визуализации неоднородна или печёночные тесты постоянно откло-

няются от нормы, таким больным рекомендуется провести биопсию печени и измерение градиента давления в печёночных венах, чтобы исключить цирроз печени или порто-синусоидальное сосудистое расстройство. Для исключения цирроза печени может быть полезна оценка ригидности печени с помощью транзиентной эластографии, хотя точные пороговые значения этого показателя пока не установлены. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

Тромбоз воротной вены и портальная кавернома при отсутствии цирроза печени — тактика

8.35. При отсутствии цирроза печени недавний тромбоз воротной вены редко разрешается спонтанно. Поэтому при постановке этого диагноза антикоагулянтную терапию следует начинать немедленно в терапевтической дозе. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.36. Из-за повышенного риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении использование нефракционированного гепарина обычно не рекомендуется и может применяться только в особых ситуациях (например, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин, в ожидании инвазивных процедур). (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.37. В качестве основной тактики при недавнем тромбозе воротной вены при отсутствии цирроза печени лечение следует начать с низкомолекулярного гепарина и, если возможно, перейти на антагонисты витамина К. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

При отсутствии так называемого «тройного положительного» антифосфолипидного синдрома в отдельных случаях основным вариантом лечения можно считать пероральные антикоагулянты прямого действия. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Недавний тромбоз воротной вены при отсутствии цирроза печени — лечение

8.38. Всем пациентам с недавним тромбозом воротной вены при отсутствии цирроза печени следует назначать антикоагулянты в течение как минимум 6 месяцев.

8.39. Через 6 месяцев долгосрочная антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам с постоянным протромботическим состоянием, а также возможна у пациентов без основного протромботического состояния. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.40. Если приём антикоагулянтов прекращён, для прогнозирования низкого риска рецидива, через 1 месяц после прекращения их приёма можно

использовать анализ на D-димеры, их уровень должен составлять <500 нг/мл. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.41. У пациентов без цирроза печени, у которых, несмотря на отсутствие реканализации воротной вены, не развились осложнения недавнего тромбоза воротной вены, другие методы лечения, кроме антикоагулянтной терапии, не требуются. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.42. Контрольную КТ с контрастным усилением следует провести через 6 месяцев после недавнего тромбоза воротной вены. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.43. Из-за риска рецидива тромбоза висцеральных вен пациенты должны находиться под наблюдением независимо от прекращения приёма антикоагулянтов. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.44. У пациентов с недавним тромбозом воротной вены и такими явлениями, как а) постоянная сильная боль в животе, несмотря на антикоагулянтную терапию, б) кровавая диарея, в) лактоацидоз, г) растяжение петель кишечника или д) окклюзией ветвей второго порядка верхней брыжеечной вены, повышен риск инфаркта кишечника и органной недостаточности. В этом случае следует рассмотреть возможность применения мультидисциплинарного подхода с ранним вмешательством под визуальным контролем, тромболизом и хирургическим вмешательством в специализированных центрах. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Перенесённый тромбоз воротной вены или кавернома при отсутствии цирроза печени — тактика

8.45. У пациентов с тромбозом воротной вены или каверномой в анамнезе, в том числе с неполным разрешением недавнего тромбоза воротной вены в течение 6 месяцев, при наличии постоянного протромботического состояния рекомендуется долгосрочная, также антикоагулянтная терапия возможна у пациентов без протромботического состояния. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.46. При тромбозе воротной вены или каверноме, возникших в детстве, при отсутствии у пациентов основного протромботического состояния, нет данных, которые бы свидетельствовали за или против применения антикоагулянтной терапии. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.47. У пациентов с тромбозом воротной вены или каверномой в анамнезе, которые ещё не получают антикоагулянты, их применение следует начинать после начала адекватной профилактики портальных гипертензивных кровотечений у пациентов с варикозно расширенными венами высокого риска. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.48. У всех детей с осложнениями портальной

каверномы следует рассматривать возможность брыжеечного шунтирования левой воротной вены (операция Meso-Rex), и этих пациентов следует направлять в центры, имеющие опыт лечения этого заболевания.

8.49. Пациентов с рефрактерными осложнениями тромбоза воротной вены или каверномы следует направлять в экспертные центры для рассмотрения возможности чрескожной реканализации воротной вены или других сосудистых интервенционных процедур. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Лечение портальной гипертензии при внепечёночной обструкции воротной вены

8.50. Для целей первичной профилактики кровотечений, связанных с портальной гипертензией у пациентов с тромбозом воротной вены или каверномой в анамнезе, нет достаточных данных о том, следует ли отдать предпочтение бета-блокаторам или эндоскопической терапии. Следует применять рекомендации по циррозу печени. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.51. Лигирование варикозно расширенных вен пищевода можно безопасно выполнить без отмены антагонистов витамина К. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

8.52. Все пациенты, у которых тромбоз не был реканализован, должны быть обследованы на предмет выявления варикозно расширенных вен пищевода в течение 6 месяцев острого эпизода. При отсутствии варикозно расширенных вен эндоскопию следует повторить через 12 месяцев и через 2 года.

8.53. У пациентов с острым кровотечением, связанным с портальной гипертензией, можно применять рекомендации для пациентов с циррозом печени. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

8.54. На основании рекомендаций по лечению цирроза печени для вторичной профилактики, рекомендуется сочетание неселективного бета-блокатора и лигирования. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Программа дальнейших исследований

Синдром Бадда-Киари:

- Определить факторы риска гепатоцеллюлярной карциномы у больных с синдромом Бадда-Киари.
- Определить лучший подход для неинвазивной диагностики гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с синдромом Бадда-Киари.
- Оценить критерии краткосрочной (8 дней) динамики, которые предсказывают хороший среднесрочный и долгосрочный результат (т.е. критерии

ответа на лечение) у пациентов с синдромом Бадда-Киари.

Тромбоз воротной вены без цирроза печени

- Определить предикторы развития, прогрессирования и спонтанного разрешения тромбоза воротной вены.
- Определить влияние бета-блокаторов на течение тромбоза воротной вены.
- У пациентов с недавним тромбозом воротной вены сравнить эффективность ранней реканализации, достигнутой с использованием интервенционной радиологии или трансъюгулярного внутривенного портосистемного шунта и консервативного лечения фибринолитиками или антикоагулянтами.
- Определить эффективность антикоагулянтной терапии в отношении реканализации и предотвращения прогрессирования тромбоза воротной вены у детей и молодых лиц с тромбозом воротной вены.
- Оценить патофизиологию и лечение цитопении у пациентов с нецирротической портальной гипертензией.

9) Другие проблемы при сосудистых заболеваниях печени

Использование антикоагулянтов при нецирротических сосудистых заболеваниях печени

9.1. Низкомолекулярные гепарины и антагонисты витамина К широко распространены и используются для лечения первичного тромбоза системы воротной вены или печёночных вен.

9.2. Пока функция печени сохранена, серьёзных опасений относительно безопасности пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с нецирротическими сосудистыми заболеваниями печени нет. У пациентов с нарушением функции печени (эквивалентно классу В по Чайлд-Пью), а также у пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин пероральные антикоагулянты прямого действия следует применять с осторожностью. У пациентов с тяжёлым нарушением функции печени (эквивалентно классу С по шкале Чайлд-Пью) применение пероральных антикоагулянтов прямого действия не рекомендуется вне протоколов исследования. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Антикоагулянты и тромбоз воротной вены при циррозе печени

9.3. Всем пациентам, которые являются потенциальными кандидатами на трансплантацию печени рекомендуется скрининг для выявления тромбоза воротной вены, который нужно проводить вместе

со скринингом на гепатоцеллюлярную карциному. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

9.4. Возникновение тромбоза воротной вены на фоне гепатоцеллюлярной карциномы не указывает непосредственно на сосудистую злокачественную инвазию, но рекомендуется проведение дополнительных методов визуализации (КТ, МРТ или ультразвуковое исследование с контрастным усилением). (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

9.5. Антикоагулянты рекомендуются пациентам с циррозом печени, а также следующим группам больных:

а) с недавним (<6 месяцев) полностью или частично окклюзирующим (>50%) тромбозом ствола воротной вены с распространением процесса на верхнюю брыжеечную вену или без него

б) с симптоматическим тромбозом воротной вены, независимо от распространённости

в) при тромбозе воротной вены у потенциальных кандидатов на трансплантацию печени, независимо от степени окклюзии и разгибания. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.6. Целью антикоагулянтной терапии у потенциальных кандидатов на трансплантацию печени является предотвращение повторного тромбоза или прогрессирования тромбоза, чтобы обеспечить адекватный портальный анастомоз при трансплантации печени и снизить посттрансплантационную заболеваемость и смертность. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

9.7. Возможно применение антикоагулянтов у пациентов с циррозом печени и минимально окклюзионным (<50%) тромбозом ствола воротной вены, который:

а) прогрессирует при краткосрочном наблюдении (1-3 месяца) или

б) поражает верхнюю брыжеечную вену. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.8. Антикоагулянтную терапию следует:

а) поддерживать до реканализации воротной вены или в течение как минимум 6 месяцев,

б) продолжать после реканализации у пациентов, ожидающих трансплантации печени, и

в) рассматривать после реканализации у всех остальных, соблюдая баланс между преимуществами профилактики рецидива и увеличение выживаемости с риском кровотечения. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.9. Пациенты с низким количеством тромбоцитов (<50 x 10⁹ /л) подвергаются более высокому риску тромбоза воротной вены, а также геморрагических осложнений на фоне приёма антикоагулянтов, поэтому эти препараты следует назначать строго индивидуально. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

9.10. Трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование рекомендуется пациентам с тромбозом ствола воротной вены без река-

нализации на фоне антикоагулянтной терапии, особенно пациентам, включённым в план трансплантации печени. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.11. Антикоагулянтную терапию предпочтительно начинать с низкомолекулярного гепарина и поддерживать либо низкомолекулярным гепарином, либо антагонистами витамина К, либо пероральными антикоагулянтами прямого действия. Преимущества низкомолекулярного гепарина в том, что его применение основано на достоверных данных. Антагонисты витамина К создают проблемы в отношении мониторинга МНО у пациентов с циррозом печени. Преимущества пероральных антикоагулянтов прямого действия заключаются в том, что их проще использовать, но по их применению доступно меньше данных. (В эту рекомендацию внесены изменения по сравнению с Baveno VI)

9.12. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что нет серьёзных проблем с безопасностью применения пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью. Из-за возможности кумуляции пероральные антикоагулянты прямого действия следует применять с осторожностью у пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд-Пью, а также у пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин. Использование пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с циррозом печени класса С по Чайлд-Пью не рекомендуется вне протоколов исследования. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.13. Пероральные антикоагулянты прямого действия, вероятно, имеют разные профили безопасности и эффективности у пациентов с циррозом печени, хотя на данный момент нельзя дать никаких рекомендаций в пользу конкретных пероральных антикоагулянтов прямого действия в этих условиях. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Порто-синусоидальные сосудистые нарушения

9.14. Порто-синусоидальное сосудистое расстройство представляет собой широкую клинико-патологическую группу, включающую нецирротический портальный фиброз, идиопатическую портальную гипертензию или нецирротическую внутривенную портальную гипертензию, а также различные перекрывающиеся гистологические закономерности, включая узловую регенеративную гиперплазию, облитерирующую портальную венопатию, гепатопортальный склероз, неполный септальный цирроз. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.15. Отсутствие портальной гипертензии не исключает присутствия порто-синусоидального сосудистого расстройства. Наличие общих причин заболевания печени (например, вирусного гепатита,

чрезмерного употребления алкоголя, метаболического синдрома и др.) не исключает порто-синусоидальное сосудистое расстройство, эти состояния могут сочетаться.

9.16. Порто-синусоидальное сосудистое расстройство следует предполагать в следующих ситуациях:

а) признаки портальной гипертензии, контрастирующие с атипичными признаками цирроза печени (например, градиент давления в печёночных венах <10 мм рт.ст.; показатели жёсткости печени <10 кПа; гладкая поверхность печени и отсутствие атрофии IV сегмента печёночных вен), хотя ни один из этих признаков не считается патогномоничным для порто-синусоидального сосудистого расстройства;

б) отклонения в анализах крови печени или наличие портальной гипертензии у пациента с состоянием, которое, как известно, связано с порто-синусоидальным сосудистым расстройством (Табл. S1); или

в) необъяснимые отклонения печёночных проб даже без признаков портальной гипертензии. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Диагностика порто-синусоидального сосудистого расстройства

9.17. Порто-синусоидальное сосудистое расстройство может наблюдаться при отсутствии клинических, лабораторных или визуализирующих признаков портальной гипертензии. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.18. Для диагностики порто-синусоидального сосудистого расстройства необходим биоптат печени адекватного размера (>20 мм) при его минимальной фрагментации или иным образом считающийся достаточным для интерпретации экспертом-патологоанатомом. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI).

9.19. Диагностика порто-синусоидального сосудистого расстройства требует исключения цирроза печени и других причин портальной гипертензии вместе с одним из следующих трёх критериев:

а) по крайней мере один признак, специфичный для портальной гипертензии;

б) по меньшей мере одно гистологическое поражение, характерное для порто-синусоидального сосудистого расстройства;

в) по крайней мере один признак, не специфичный для портальной гипертензии, вместе с по крайней мере одним гистологическим поражением, совместимым, но не специфичным для порто-синусоидального сосудистого расстройства (Табл. 2). (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Врачебная тактика при порто-синусоидальном сосудистом расстройстве

9.20. После постановки диагноза порто-синусоидального сосудистого расстройства пациентов

следует обследовать на наличие сопутствующих иммунологических заболеваний, протромботических или генетических нарушений и воздействия лекарств или токсинов. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.21. При диагностике порто-синусоидального сосудистого расстройства необходим эндоскопический скрининг желудочно-пищеводного варикоза. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.22. Неинвазивные критерии Baveno VII для скрининга варикозно расширенных вен пищевода, используемые у пациентов с циррозом печени, не могут применяться к пациентам с порто-синусоидальным сосудистым расстройством. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.23. В период наблюдения за больным частота проведения эндоскопического скрининга варикозно расширенных вен ещё не определена. Рекомендуются ведение этих больных в соответствии с рекомендациями по лечению цирроза печени, за исключением правил прекращения лечения. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.24. Данных о том, каким методам следует отдать предпочтение для профилактики портальной гипертензии при порто-синусоидальном сосудистом расстройстве, недостаточно. Рекомендуются ведение пациентов в соответствии с рекомендациями по циррозу печени. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.25. При диагностике порто-синусоидального сосудистого расстройства, для оценки анатомии и проходимости системы воротной вены и потенциальных портосистемных коллатералей, рекомендуется проведение КТ с контрастированием. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.26. Данных о лучшем методе и интервале скрининга тромбоза воротной вены у пациентов с порто-синусоидальным сосудистым расстройством нет. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Пациентам с порто-синусоидальным сосудистым расстройством и признаками портальной гипертензии рекомендуется доплеровское УЗИ каждые 6 месяцев. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

В случае болей в животе следует провести ультразвуковую доплерографию, или КТ, или МРТ, чтобы исключить тромбоз висцеральных вен. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.27. Невозможно дать рекомендации относительно антикоагулянтной терапии для предотвращения развития тромбоза воротной вены при порто-синусоидальном сосудистом заболевании. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.28. У пациентов с тромбозом воротной вены следует начинать антикоагулянтную терапию в соответствии с рекомендациями по нецирротическому тромбозу воротной вены. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.29. Трансъюгулярный внутрипечёночный портосистемный шунт можно применять для лечения

тяжёлых осложнений портальной гипертензии. При принятии индивидуальных решений относительно установки трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта должны быть приняты во внимание те условия, которые могут негативно повлиять на эффективность трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунтирования. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

9.30. Трансплантация печени является ещё одним вариантом лечения у отдельных пациентов с портосинусоидальным сосудистым заболеванием при тяжёлых или рефрактерных осложнениях портальной гипертензии или при выраженной дисфункции печени. Показания к трансплантации следует обсуждать в экспертных центрах. (Это новая рекомендация по сравнению с Baveno VI)

Программа дальнейших исследований

Антикоагулянтная терапия при тромбозе воротной вены у больных циррозом печени

- Оценить безопасность и эффективность каждого перорального антикоагулянта прямого действия у больных циррозом печени.
- Определить показатели, связанные с благоприятным исходом у больных циррозом печени и тромбозом воротной вены, получавших антикоагулянты.
- Разработать правила прекращения длительного лечения антикоагулянтами у больных циррозом печени и тромбозом воротной вены.
- Оценить преимущества и недостатки профилактической антикоагулянтной терапии по сравнению с полной дозой антикоагулянтов у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены.
- Определить ответ на лечение у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены.

Порто-синусоидальное сосудистое расстройство

- Оценить естественное течение порто-синусоидального сосудистого расстройства без портальной гипертензии.
- Разработать улучшенные неинвазивные методы скрининга порто-синусоидального сосудистого расстройства (например, визуализация поперечно-го сечения, показатели жёсткости селезёнки).
- Оценить профилактику тромбоза воротной вены у пациентов с порто-синусоидальным сосудистым расстройством и признаками портальной гипертензии.
- Оценить частоту возникновения и предикторы развития тромбоза воротной вены у пациентов с порто-синусоидальным сосудистым расстройством и оценить эффективность антикоагулянтной терапии в этих условиях.

Литература

1. Burroughs AK, editor. *Methodology and review of clinical trials in portal hypertension*. Amsterdam, New York, Oxford: Excerpta Medical Congress Service N_ 763; 1987.
2. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E, Burroughs AK, Henderson JM, Fleig W, et al. *Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop*. *J Hepatol* 1992;15:256-261.
3. de Franchis R. *Developing consensus in portal hypertension*. *J Hepatol* 1996;25:390-394.
4. de Franchis R, editor. *Portal Hypertension II. Proceedings of the second Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies*. Oxford: Blackwell Science; 1996.
5. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs AK, Santambrogio R, et al. *Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference*. *J Hepatol* 1994;21:461-467.
6. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. *Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium*. *Hepatology* 1998;28:868-880.
7. de Franchis R. *Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension*. *J Hepatol* 2000;33:846-852.
8. de Franchis R, editor. *Portal Hypertension III. Proceedings of the IIIrd Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies*. Oxford, UK: Blackwell Science; 2001.
9. de Franchis R. *Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension*. *J Hepatol* 2005;43:167-176.
10. de Franchis R, editor. *Portal Hypertension IV. Proceedings of the IVth Baveno international consensus workshop on methodology of diagnosis and treatment*. Oxford, UK: Blackwell publishing; 2006.
11. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann R. *Portal hypertension and variceal bleeding, unresolved issues. Abstract of an American Association for the study of liver disease and of the European Association for the Study of the Liver single-topic conference*. *Hepatology* 2008;47:1764-1772.
12. de Franchis R, on behalf of the Baveno V Faculty. *Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension*. *J Hepatol* 2010;53:762-768.
13. de Franchis R, editor. *Portal Hypertension V. Proceedings of the Vth Baveno international consensus workshop*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011.
14. de Franchis R, on behalf of the Baveno VI Faculty. *Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension*. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
15. de Franchis R, editor. *Portal Hypertension VI. Proceedings of the VIth Baveno consensus workshop: stratifying risk and individualizing care*. New York, USA: Springer; 2016.
16. GRADE working group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. *BMJ* 2004;328:1490-1497.
17. de Franchis R, editor. *Portal Hypertension VII. Proceedings of the VIIth Baveno consensus workshop: Personalized care in portal hypertension*. New York, USA: Springer; 2022.
18. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, et al. *Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American association for the study of liver diseases*. *Hepatology* 2021;73:366-413.
19. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J V/ALDIG group. *Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity*. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:399-411.

Вибрационно-контролируемая транзистентная эластография печени у пациентов с «жировой болезнью печени» с учетом новой номенклатуры

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

Vibration-guided transient elastography of the liver in patients with “steatotic liver disease” using a new nomenclature

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

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

Ключевые слова: эластография печени, жировая болезнь печени, новая номенклатура

Резюме

Вибрационно-контролируемая транзистентная эластография печени у пациентов с «жировой болезнью печени» с учетом новой номенклатуры

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

В последние годы появилось понимание о возможности существования сочетанного генеза стеатоза и стеатогепатита. Все это привело к необходимости пересмотра номенклатуры «жировой болезни печени». В 2023 г был опубликован консенсус «A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature», где было утверждено применение объединяющего термина — «жировая болезнь печени» (steatotic liver disease, SLD), внутри которого выделяются отдельные заболевания и группы заболеваний.

Визуализирующие методы оценки фиброза печени у пациентов при SLD предполагают измерение жесткости печени с помощью ультразвукового исследования — эластографии (переходная эластография с контролем вибрации, эластография сдвиговой волной и двухмерная эластография сдвиговой волной) и магнитно-резонансной эластографии. Вибрационно-контролируемая транзистентная эластография печени – это инструментальный метод неинвазивной диагностики

Стилиди Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. kliar3@yandex.ru

Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

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

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

эластичности/жесткости ткани печени с помощью специального диагностического оборудования FibroScan.

Новая терминология дает возможность лучшего понимания сущности заболевания и позволяет планировать клинические исследования, в том числе с использованием визуализирующих методов оценки фиброза печени. Интерпретацию результата измерения жесткости печени для определения оценки фиброза следует адаптировать с учетом новой номенклатуры «жировой болезни печени», выделив градации для пациентов с метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя. До этого момента мы можем использовать предлагаемые ранее шкалы, где принципиальное различие имеет факт наличия избыточного употребления алкоголя и алкогольной болезни печени

Ключевые слова: эластография печени, жировая болезнь печени, новая номенклатура

Abstract

Vibration-guided transient elastography of the liver in patients with “steatotic liver disease” using a new nomenclature

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

In recent years, there has been an understanding of the possibility of the combined genesis of steatosis and steatohepatitis. All this has led to the need to revise the nomenclature of «fatty liver disease». In 2023, a consensus was published «A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature», which approved the use of the unifying term «steatotic liver disease» (SLD), within which individual diseases and groups of diseases are distinguished.

Visualization methods for assessing liver fibrosis in patients with SLD involve measuring liver stiffness using ultrasound – elastography (vibration-controlled transient elastography, shear wave elastography and two-dimensional shear wave elastography) and magnetic resonance elastography. Vibration-controlled transient elastography of the liver is an instrumental method for non-invasive diagnostics of the elasticity / stiffness of liver tissue using special diagnostic equipment FibroScan.

The new terminology enables a better understanding of the nature of the disease and allows planning clinical studies, including those using imaging methods to assess liver fibrosis. Interpretation of the liver stiffness measurement result to determine the fibrosis assessment should be adapted to the new nomenclature of «steatotic liver disease», highlighting gradations for patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with excessive alcohol consumption. Until then, we can use the previously proposed scales, where the fundamental difference is the fact of excessive alcohol consumption and alcoholic liver disease.

Key words: liver elastography, fatty liver disease, new nomenclature

Введение

За последние четыре десятилетия неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала наиболее распространённым хроническим заболеванием печени с глобальной распространённостью около 25% у взрослого населения [1]. Она признана имеющей двунаправленную связь с компонентами метаболического синдрома [2]. У менее, чем 10% людей с НАЖБП развиваются осложнения, связанные с печенью, но они являются ключевым фактором, влияющим на прогноз. Среди многих людей с НАЖБП важно определить тех, кто имеет наивысший уровень риска. Из-за высокой распространённости НАЖБП она в настоящее время является наиболее быстро растущей причиной смертности, связанной с печенью, во всем мире [3] и становится важной причиной терминальной стадии болезни печени [4], первичного рака печени [5] и трансплантации печени, ассоциируется со значительным экономическим бременем.

Термин «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ, non-alcoholic steatohepatitis) был впервые предло-

жен J. Ludwig et al. в 1980 г. в статье, называвшейся «Неалкогольный стеатогепатит: опыт клиники Мэйо с до сих пор не названным заболеванием», чтобы подчеркнуть факт того, что не имевшее до того времени названия заболевание похоже на алкогольную болезнь печени (АБП), однако возникает без воздействия алкоголя [5]. В дальнейшем патология приобрела название «неалкогольная жировая болезнь печени» (nonalcoholic fatty liver disease), а НАСГ стал рассматриваться как ее прогрессирующий вариант. Также для обозначения стеатоза без воспаления использовался термин «жировая дистрофия печени». Несмотря на свое несовершенство, термины «НАСГ/НАЖБП» просуществовали около 40 лет.

В последние годы появилось понимание о возможности существования сочетанного генеза стеатоза и стеатогепатита [6, 7]. Все это привело к необходимости пересмотра номенклатуры «жировой болезни печени». В 2020 г. было предложено понятие «metabolic dysfunction associated fatty liver disease» (MAFLD), то есть жировая болезнь печени,

связанная с метаболической дисфункцией, а также разработаны ее критерии, к которым были отнесены сахарный диабет 2-го типа, ожирение и кардио-метаболические факторы риска [6].

В 2023 г был опубликован консенсус «A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature» [8], где было утверждено применение объединяющего термина — «жировая болезнь печени» (ЖБП, steatotic liver disease), внутри которого выделяются отдельные заболевания и группы заболеваний.

К ЖБП были отнесены:

- метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП, metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD);
- алкогольная болезнь печени (АБП, alcohol associated steatotic liver disease);
- метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с употреблением избыточного количества алкоголя (МетАБП, metabolic dysfunction and alcohol associated steatotic liver disease, MetALD);
- жировая болезнь печени специфической этиологии;
- криптогенная жировая болезнь печени [9].

С учетом изменяющихся представлений о патогенезе и номенклатуре «жировой болезни печени» необходимо обратить внимание на инструментальные методы определения стеатоза и фиброза печени.

Визуализирующие методы оценки фиброза печени у пациентов при ЖБП предполагают измерение жесткости печени с помощью ультразвукового исследования — эластографии (переходная эластография с контролем вибрации, эластография сдвиговой волной и двухмерная эластография сдвиговой волной) и магнитно-резонансной эластографии. Среди этих методов переходная эластография получила наиболее широкое распространение, она является доступной и может быть использована в качестве теста по месту оказания медицинской помощи [10]. Одновременно можно оценить стеатоз печени по контролируемому параметру затухания ультразвука. Показатель жесткости печени в диапазоне 6,5-7,9 кПа с чувствительностью примерно 90% позволяет исключить фиброз 3 и 4 стадий, у пациентов с циррозом печени её жесткость обычно превышает 12-15 кПа [10, 11]. Показатель жесткости печени коррелирует с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы и осложнений цирроза [12]. Критерий Baveno VI объединяет показатель жесткости печени (≥ 20 кПа) по данным переходной эластографии с количеством тромбоцитов ($< 150 \times 10^9/\text{л}$) для выявления больных с риском варикозного расширения вен пищевода, которые нуждаются в лечении. Он был проверен у пациентов с НАЖБП [13].

Вибрационно-контролируемая транзистная (переходная) эластография печени

Вибрационно-контролируемая транзистная (переходная) эластография печени – это инструментальный метод неинвазивной диагностики эластичности/жесткости ткани печени с помощью специального диагностического оборудования FibroScan [14].

Аппарат FibroScan представляет собой активное, не имплантируемое медицинское диагностическое устройство, в котором используется ультразвук. Работа аппарата Фиброскан основана на методе одномерной импульсной эластографии. FibroScan — это специальная ультразвуковая технология, которая измеряет жесткость (твердость) печени и жировое перерождение печени.

Методика Vibration-Controlled Transient Elastography (VCTE) формирует в паренхиме печени так называемую упругую сдвиговую (shear) волну и измеряет скорость ее распространения, иными словами звукопроводимость. Упругую сдвиговую волну генерирует и посылает по направлению в сторону паренхимы печени уникальный М-датчик (частота 3,5 МГц) аппарата FibroScan, в котором имеется источник механических колебаний и который позиционируется на поверхности тела пациента в одном из межреберных промежутков в области проекции печени. Волновые колебания проходят через кожу, подкожные ткани и паренхиму печени и создают в печени упругие волны. Скорость распространения упругих волн через печень (звукопроводимость) зависит от эластичности (жесткости, податливости) печеночной ткани.

Эластичность характеризует величину линейного «сдвига» печеночной ткани при воздействии на нее индуцированных электромагнитных колебаний. Во время распространения упругой волны ультразвуковой преобразователь М-датчика выполняет серию операций, заключающихся в излучении и приеме ультразвуковых сигналов, с целью измерения скорости распространения S-волны, которая зависит от звукопроводимости печени. Звукопроводимость печени повышается параллельно нарастанию печеночного фиброза и снижению эластичности печеночной ткани.

На основании скорости распространения S-волны компьютерная программа рассчитывает количественный показатель эластичности печени. Полученный результат выражают в килопаскалях кПа (kPa).

Особенностью транзистной эластографии печени является то, что сдвиговые волны генерируются внешним механическим толчком [15] Эти толчки (вибрации) продуцируются специальным комбинированным датчиком, в котором имеется источник механических колебаний — поршень. Датчик размещается на поверхности тела пациента в проекции печени.

В ходе обследования поршень начинает произво-

дить периодические механические колебания, которые циркулярно передаются в ткани органа и формируют в нем сдвиговые волны. Через настройки УЗ-аппарата можно устанавливать глубину проникновения сдвиговых волн. Таким образом, транзитная эластография позволяет получать достоверные данные о скорости точечной сдвиговой волны на фокусной глубине печени [16].

Значение CAP score

При проведении эластографии печени используется значение контролируемого параметра затухания (CAP score) для определения степени стеатоза. Значение CAP score измеряется в децибелах на метр (дБ/м). Оно варьируется в диапазоне от 100 до 400 дБ/м. Значение CAP score и степень стеатоза со временем могут повышаться или снижаться. Значение CAP score – показатель жирового перерождения в процентном выражении.

В приведенной ниже таблице указаны диапазоны значений CAP score, а также соответствующие им степени стеатоза. Показано, какая часть печени затронута процессом накопления жира. В здоровой печени объем жирового перерождения может составлять до 5%. Значения ниже 238 дБ/м означают, что объем жирового перерождения в печени не превышает нормы (Табл. 1).

Измерение жесткости печени

Жесткость печени измеряется в килопаскалях (кПа). Нормальные результаты обычно находятся в диапазоне от 2 до 7 кПа. При заболевании печени ваши результаты могут быть выше нормы. Возможности для определения стадии фиброза печени

Результат исследования эластичности ткани будет соответствовать определенной степени фиброза печени по шкале французской совместной исследовательской группы METAVIR. Стадии фиброза, согласно этой системе:

- F0 = нормальная печень;
- F1 = минимальный фиброз;
- F2 = значительный фиброз;
- F3 = тяжелый фиброз;
- F4 = цирроз [17].

При транзитной эластографии печени наиболее высокая диагностическая значимость отмечалась при второй, третьей и четвертой стадиях фиброза. Причем, при ранних стадиях фиброза, в частности, второй, качество диагностической модели у транзитной эластографии выше, чем у двухмерной (2D-SWE). [18] Максимально возможный результат составляет 75 кПа.

С учетом того, что интерпретация результатов эластографии печени на аппарате FibroScan зависит от диагноза пациента, необходимо точно указывать какая патология печени была выявлена. Постепенно входят в практику термины метаболи-

чески-ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) и метаболически-ассоциированной жировой болезни печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя (МетАБП).

Критерии метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) [9]:

1. Стеатоз печени, выявленный методами визуальной диагностики (ультразвуковое или другие исследования) либо гистологически при выполнении биопсии печени, в сочетании с одним или более из нижеперечисленных факторов кардиометаболического риска.

2. Факторы кардиометаболического риска/ риска развития МАЗБП (согласно текущей терминологии — НАЖБП): – индекс массы тела > 25 кг/м² (европеоиды) или 23 кг/м² (азиаты), или окружность талии > 94 см (муж.), 80 см (жен.), или другие этнические эквивалентные показатели;

- глюкоза натощак > 5,6 ммоль/л, или постпрандиальная глюкоза > 7,8 ммоль/л, или HbA1c > 5,7%, или сахарный диабет 2-го типа, или лечение сахарного диабета 2-го типа;
- артериальное давление ≥ 130/85 мм рт. стили прием гипотензивных лекарственных средств;
- триглицериды в плазме ≥ 1,70 ммоль/л или липидснижающее лечение;
- холестерин ЛПВП в плазме < 1,0 ммоль/л (муж.) и < 1,3 ммоль/л (жен.) или липидснижающее лечение.

Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя (МетАБП)

Следует обратить внимание на дозы алкоголя, которые предлагаются для этой формы повреждения печени: они должны быть ниже 60 г этанола в день для мужчины и 50 г этанола в день для женщины. Доза принимаемого пациентом алкоголя в данной ситуации имеет принципиальное значение. Ежедневное употребление от 30 до 60 г этанола лицами с МАЗБП (по текущей терминологии — НАЖБП) влияет на естественное течение заболевания и может изменить ответ на проводимое лечение [9].

Новая терминология дает возможность лучшего понимания сущности заболевания и позволяет планировать клинические исследования, в том числе с использованием визуализирующих методов оценки фиброза печени. Интерпретацию результата измерения жесткости печени для определения оценки фиброза следует адаптировать с учетом новой номенклатуры «жировой болезни печени», выделив градации для пациентов с метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя (МетАБП). До этого момента мы можем использовать предлагаемые ранее шкалы, где принципиальное различие

Интерпретация значения CAP score

Значение CAP score	Степень стеатоза	Объем печени, затронутый стеатозом
238-260 дБ/м	S1	Менее 1/3 (от 11% до 33%)
260-290 дБ/м	S2	От 1/3 до 2/3 (от 34% до 66%)
290-400 дБ/м	S3	Более 2/3 (67%)

Табл. 2

Использование результата измерения жесткости печени для определения оценки фиброза

Заболевание	Результат измерения жесткости печени	Стадия фиброза
Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП)	2-7 кПа	F0-F1
	7,5-10 кПа	F2
	10-14 кПа	F3
	14 кПа или выше	F4
Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя (МетАБП)	2-7 кПа	F0-F1
	7-11 кПа	F2
	11-19 кПа	F3
	19 кПа или выше	F4

имеет факт наличия избыточного употребления алкоголя и алкогольной болезни печени (Табл. 2).

Правила подготовки пациента перед процедурой эластографии на аппарате FibroScan

Основным правилом является достаточный временной интервал между последним приемом пищи и процедурой эластометрии, который должен составлять не менее 120 мин. Также в день проведения вибрационно-контролируемой транзитной эластографии следует избегать тяжелых физических нагрузок и приема лекарственных препаратов, которые могут значительно усилить печеночный кровоток и повысить кровенаполнение печени, повлияв, тем самым, на скорость распространения волнового импульса. За 2-3 дня до обследования нужно полностью отказаться от употребления любых алкогольных напитков и продуктов питания, которые повышают газообразование в кишечнике. Пациентам, которые подвержены паническим атакам, перед исследованием разрешают принять легкий седативный лекарственный препарат. В помещении, где проводят исследование на аппарате FibroScan, должны быть выключены все мобильные телефоны, а также все медицинские приборы и оборудование, которые излучают электромагнитные волны.

Для получения достоверных результатов исследования должна быть выбрана такая область печени, которая соответствует глубине измерения и не имеет крупных сосудистых структур. Чаще всего подходит та область, которую выбирают для выполнения чрескожной пункционной биопсии пра-

вой доли печени. Получение некорректных данных чаще всего связано с ошибками во время проведения процедуры, которые представлены на рисунке 1.

Противопоказания для проведения исследования на аппарате FibroScan у пациентов с «жировой болезнью печени»

С целью обеспечения безопасности пациентов исследование на аппарате FibroScan нельзя проводить в следующих клинических ситуациях:

- у пациентов с наружным (внешним) и имплантированным электрокардиостимулятором (искусственным водителем ритма);
- у пациентов с большим и напряженным асцитом, так как значительный объем скопившейся в брюшной полости асцитической жидкости может сильно увеличить кожно-печеночное расстояние, повлияв тем самым на точность измерений и исказить результаты исследования (исключение составляют пациенты с ненапряженным контролируемым асцитом);
- при наличии местного воспаления и/или повреждения кожи и/или раны в точке измерения.

В каждом конкретном случае перед проведением эластографии врач анализирует клиническую ситуацию, чтобы исключить все возможные факторы, которые могли бы повлиять на безопасность выполнения процедуры и точность результатов фибросканирования.

Существуют клинические ситуации, которые ограничивают возможность выполнения исследования на аппарате FibroScan 502, так как влияют на

точность производимых измерений и приводят к искажению данных. Таковыми клиническими ситуациями являются, в частности:

- напряженный асцит у пациентов с «жестким» деформирующим циррозом печени;
- висцеральное ожирение у пациентов с грубыми нарушениями углеводно-жирового обмена, сахарным диабетом и инсулинорезистентностью;
- так называемая «мускатная печень» у пациентов с хроническим венозным полнокровием печени на фоне тяжелой застойной сердечной недостаточности.
- высокая вероятность получить неверные или искаженные результаты фибросканирования у пациентов с очень высокими показателями АЛТ, АСТ или ГГТП, внутривисцеральным холестазом, висцеральным ожирением, а также сразу после приема пищи или алкоголя.

После установления у пациентов диагноза «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП)» или «Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя (МетАБП)» в качестве дополнительного метода исследования может быть использована эластометрия. Это позволит вовремя выявить продвинутые стадии фиброза и разграничить наиболее точно промежуточные степени стеатоза.

Преимущества исследования [19] на аппарате FibroScan для пациентов с жировой болезнью печени

- метод полностью неинвазивный и безопасный для пациента, не нужно использовать биопсийную иглу для прокола кожи, мягких тканей и паренхимы печени;
- метод абсолютно безболезненный, не имеет никаких побочных эффектов и осложнений;
- метод применяют в амбулаторной практике, поэтому в отличие от биопсии печени не требуется госпитализация пациента в стационар;
- метод быстрый и простой – вся процедура обследования по времени занимает не более 10 мин;
- объем образца ткани печени, который «тестирует» упругая сдвиговая волна аппарата FibroScan 502, не менее чем в 100 раз превосходит объем образца ткани печени, который удается получить при выполнении чрескожной биопсии печени;
- результат исследования готов немедленно и пациент сразу же его получает;
- метод можно применять практически у всех пациентов (исключение составляют пациенты, у которых напряженный асцит);
- повторные (парные) исследования через определенные промежутки времени позволяют отслеживать динамику изменений жесткости печени и эффективность проводимого лечения;
- высокая «чувствительность» (диагностическая эффективность) метода транзитной эласто-

графии позволяет выявлять цирроз печени на самой ранней стадии.

«Золотым стандартом» диагностики хронических заболеваний печени является пункционная биопсия с гистологическим исследованием печеночной ткани. В то же время возможность потенциальных осложнений, целый ряд противопоказаний к выполнению процедуры, низкая комплаентность пациентов, а также неверная трактовка полученных результатов из-за малого количества исследуемого материала и невозможности взять биоптаты со всего объема паренхимы оказываются существенными ограничениями этого метода диагностики [18].

Эластография позволяет избежать инвазивной и дорогостоящей процедуры биопсии печени [20]. Исследователями установлено, что эластография обеспечивает не только достоверную диагностику стадии цирроза печени, но и улучшает раннее выявление фиброзного процесса в печени и может подтвердить диагноз цирроза без выполнения пункционной биопсии. Причем, более высокая диагностическая информативность эластографии сдвиговой волны по сравнению с биопсией печени отмечалась не только при диффузных изменениях печени, но и при очаговых [21].

Некоторые ученые считают, что транзитная эластография сопоставима по диагностической ценности с магнитно-резонансной томографией и превосходит в прогностической значимости определения биохимических маркеров фиброза печени [22]. Неудивительно, что многие специалисты справедливо считают эластографию сдвиговой волной основным доказанно эффективным методом неинвазивной диагностики заболеваний печени [23].

Нередко транзитную эластографию идентифицируют с системой диагностики «Фиброскан» (FibroScan, Франция) и даже саму процедуру исследования именуют фибросканированием. Однако аппараты FibroScan — не единственное оборудование для эластографии сдвиговой волной. Многие современные производители УЗ-аппаратов успешно реализовали данную функцию в своих продуктах. Так, в сравнительных исследованиях Ren X. et al (2021) и Febryani J. C. et al. (2022) возможностей FibroScan (Echosens, France) и Hepatus (Mindray, China) не было получено различий в диагностической ценности методик [24, 25, 26].

Заключение

Высокая диагностическая ценность эластографии позволяет использовать данный метод как достойную альтернативу более дорогой и менее безопасной биопсии печени. Транзитная эластография как разновидность эластографии сдвиговой волной обеспечивает возможность количественного определения степени стеатоза и фиброза согласно современным клиническим рекомендациям и алгоритмам ведения «жировой болезни печени», разграничивая пациентов с метаболически-ассоци-

Памятка

Как объяснить некорректные результаты?



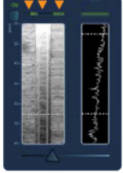
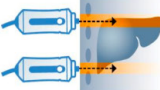
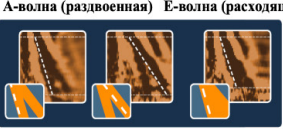
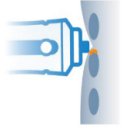
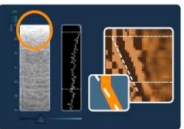
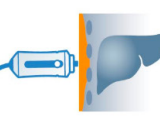
ОШИБКИ	ПРИЧИНЫ	РЕШЕНИЕ
 Нет конкретного наблюдения: структура печени не обнаруживается на экране	 Датчик не перпендикулярен к поверхности тела	▶ Всегда проверяйте, чтобы датчик был перпендикулярен по всем осям перед началом измерения
 В режиме ТМ чередуются ткани печени и другие ткани (например, во время дыхания)	 Область измерения находится слишком близко к краям печени	▶ Убедитесь в том, что точка измерения находится на достаточном расстоянии от краев печени
 А-волна (раздвоенная) Е-волна (расходящаяся)	 Датчик находится в контакте с ребром	▶ Переместите зонд в точку, где межреберье шире ▶ Убедитесь, что зонд не прижимается к ребру ▶ Расширьте межреберное пространство пациента (максимальное отведение правой руки; вытянутые ноги, правая закинута на левую)
 Засвет на ТМ-режиме и/или на эластограмме угловая волна	 Слой жировой ткани слишком толстый в точке измерения	▶ Найдите точку измерения, где жировой слой не такой толстый ▶ Сожмите подкожную клетчатку пальцем ▶ Если вы используете М-зонд: переключитесь на XL-зонд

Рис. 1. Возможные ошибки и пути их устранения при проведении вибрационно-контролируемой транзитной эластографии на аппарате FibroScan

ированной жировой болезнью печени и метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя.

Литература

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global burden of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
2. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., et al. Global burden of chronic liver diseases and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
3. Paik J.M., Golabi P., Younossi Y., Mishra A., Younossi Z.M. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(5):1605-1616. <https://doi.org/10.1002/hep.31173>.
4. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-133. <https://doi.org/10.1002/hep.29466>.
5. Kelley R.K., Greten T.F. Hepatocellular Carcinoma – Origins and Outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385(3):280-282. <https://doi.org/10.1056/NEJMaibr2106594>.
6. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
7. Райхельсон К.А., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Стеатогенез: смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (Часть 1). *Терапевтический архив*. 2020;92(12):91-6. [Raikhelson K.L., Kondrashina E.A., Pazenko E.V. Mixed steatohepatitis: More questions than answers (Part 1). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(12):91-6. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200470
8. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J.; Kamal F., et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-86. DOI: 10.1097/HEP.000000000000520
9. Райхельсон К.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Гречишников В.Р., Оковитый С.В., Деева Т.А., Марченко Н.В., Грашинова М.К., Пивахин В.Т. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее

адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35-44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>

10. Eddowes P.J., Sasso M., Allison M., Tsochatzidis E., Anstee Q.M., Sheridan D., et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717-1730. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.042>.
11. Siddiqui M.S., Vuppalanchi R., Van Natta M.L., Hallinan E., Kondley K.V., Abdelmalek M., et al. Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):156-163.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.043>.
12. Shih-Masumoudi S., Wong G.L., Hiriart J.B., Liu K., Chermak F., Shu S.S., et al. Liver stiffness measurement predicts long-term survival and complications in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2020;40(3):581-589. <https://doi.org/10.1111/liv.14301>.
13. Petta S., Sebastiani G., Bugianesi E., Viganò M., Wong V.W., Berzigotti A., et al. Non-invasive prediction of esophageal varices by stiffness and platelet in non-alcoholic fatty liver disease cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(4):878-885. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.019>.
14. Клярицкая И.А. и др. Современные методы определения стеатоза печени. *Крымский терапевтический журнал*. 2023;4:15-20.
15. Изранов В. А. и др. Эластография сдвиговой волной печени: проблема точности и воспроизводимости // *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки*. – 2020. – №. 2. – С. 67-88
16. Фазылов А. А., Саипова Г. Г. Инновационные технологии ультразвуковой эластографии печени: обзор состояния и перспективы // *Клиническая и экспериментальная онкология*. – 2021. – №. 1. – С. 51-60
17. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2): 289-293. doi: 10.1002/hep.510240201
18. Жирков И. И. и др. Возможности транзитной и двухмерной сдвиговой эластографии в диагностике фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2020. – №. 7 (179). – С. 86-91
19. Изранов В. А., Казанцева Н. В., Мартинович М. В. и соавт. Методы эластографии печени и проблемы русскоязычной терминологии // *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта*. – 2019. – №. 1. – С. 63-78
20. Фазылов А. А., Саипова Г. Г. Инновационные технологии ультразвуковой эластографии печени: обзор состояния и перспективы // *Клиническая и экспериментальная онкология*. – 2021. – №. 1. – С. 51-60

21. Диомидова В. Н. и др. Ультразвуковая эластография печени с технологией затухающего сигнала позволяет оценить степень стеатоза и осуществлять динамическое наблюдение эффективности лечения НАЖБП // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №. 9 (181). – С. 45-54
22. Oudry J., Chen J., Glaser K.J. et al. Cross-validation of magnetic resonance elastography and ultrasound-based transient elastography: a preliminary phantom study // J Magn Reson Imaging. 2009. № 30 (5). P. 1145-1150
23. Жирков П. П. и др. Диагностика фиброза печени: акцент на эластографию // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №. 10 (194). – С. 72-81
24. Кляритская П.А., Стилиди Е.П., Максимова Е.В., Мошко Ю.А., Пськова П.А., Григоренко Е.П. // Современные методы определения стеатоза печени. – Крымский терапевтический журнал. – 2023. – № 4. – С. 15-20.
25. Ren X. et al. Analysis of liver steatosis analysis and controlled attenuation parameter for grading liver steatosis in patients with chronic hepatitis B // Quantitative imaging in medicine and surgery. – 2021. – Т. 11. – №. 2. – С. 571
26. Febryani J. C. et al. Reliability of Hepatus® for Evaluating Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B // The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy. – 2022. – Т. 23. – №. 2. – С. 112-116

Качество жизни и оценка изменений его параметров у больных циррозом печени (обзор литературы)

Ю.О. Жариков, А.Н. Шилова, В.Д. Смылова, С.О. Редина, Р.В. Масленников, Т.С. Жарикова, Понтес-Сильва А.

Quality of life and assessment of changes in its parameters in patients with liver cirrhosis: a review

Yu.O. Zharikov, A.N. Shilova, V.D. Smyslova, S.O. Redina, R.V. Maslennikov, T.S. Zharikova, A. Pontes-Silva

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; Федеральный Университет Сан-Карлуса, Сан-Карлус (штат Сан-Паулу), Бразилия

Ключевые слова: цирроз печени, качество жизни, психический статус, физический статус, HR-QoL, качество жизни, связанное со здоровьем, дистанция шестиминутной ходьбы (6MWD), утомляемость

Резюме

Качество жизни и оценка изменений его параметров у больных циррозом печени (обзор литературы)

Ю.О. Жариков, А.Н. Шилова, В.Д. Смылова, С.О. Редина, Р.В. Масленников, Т.С. Жарикова, Понтес-Сильва А.

Цирроз печени на сегодняшний день остается серьезной проблемой систем здравоохранения. Прогрессирование заболевания от компенсации до декомпенсации печеночной функции значительно ухудшает качество жизни пациентов и сокращает её продолжительность. В представленном обзоре литературы отражены основные векторы изменений психического и физического компонентов качества жизни пациентов с циррозом печени, а также лиц, осуществляющих уход за ними. У пациентов с ЦП различной этиологии резко уменьшаются многие показатели качества жизни, в частности физическая и социальная активность, эмоциональный статус, субъективная оценка состояния здоровья, трудоспособность и жизнеспособности в целом. Всё это приводит к снижению эффективности результатов терапии и ухудшению прогноза на выздоровление. Таким образом, качество жизни следует рассматривать как дифференциальный критерий эффективности реабилитации в рамках лечебно-диагностического алгоритма циррозе печени.

Жариков Юрий Олегович – к.м.н., доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; адрес: г. Москва, ул. Моховая 11, стр. 10, 125009; e-mail: dr_zharikov@mail.ru

Шилова Алена Николаевна, студентка, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; e-mail: alin23flu@gmail.com

Смылова Варвара Дмитриевна, студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; e-mail: svarvara2005@yandex.ru

Редина Софья Олеговна, студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; e-mail: sonyaredina@inbox.ru

Масленников Роман Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; e-mail: ttttt00@yandex.ru

Жарикова Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; доцент кафедры нормальной и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; e-mail: dr_zharikova@mail.ru

Понтес-Сильва Андре, исследователь, Последипломная программа по физиотерапии, кафедра физиотерапии, Федеральный университет Сан-Карлоса, Сан-Карлос, штат Сан-Паулу, Бразилия. e-mail: contato.andrepilva@gmail.com

Цель исследования: определить основные характеристики качества жизни больных циррозом печени и лиц, осуществляющих уход и наблюдение за ними.

Ключевые слова: цирроз печени, качество жизни, психический статус, физический статус, HR-QoL, качество жизни, связанное со здоровьем, дистанция шестиминутной ходьбы (6MWD), утомляемость.

Abstract

Quality of life and assessment of changes in its parameters in patients with liver cirrhosis: a review

Yu.O. Zharikov, A.N. Shilova, V.D. Smyslova, S.O. Redina, R.V. Maslennikov, T.S. Zharikova, A. Pontes-Silva

Liver cirrhosis is a serious problem faced by health systems around the world. The disease gradually progresses, moving from a state of compensation to decompensation of liver functions, which significantly worsens the quality of life of patients and shortens its duration. This review examines the main directions of changes in the mental and physical aspects of the quality of life of patients with cirrhosis of the liver, as well as those who care for them. In patients with liver cirrhosis of various etiologies, many indicators of quality of life are significantly reduced, including physical and social activity, emotional status, subjective assessment of health status, ability to work and vitality in general. All this leads to a decrease in the effectiveness of treatment results and deterioration in the prognosis for recovery. Therefore, the quality of life should be considered as an important criterion for evaluating the effectiveness of rehabilitation within the framework of a therapeutic and diagnostic algorithm for liver cirrhosis.

The aim of the study: To identify key aspects of the quality of life of patients with liver cirrhosis, as well as those who care for and monitor them.

Keywords: liver cirrhosis, quality of life, mental status, physical status, HR-QoL, health-related quality of life, six-minute walking distance (6MWD), fatigue.

Цирроз печени имеет длительную историю развития и отличается значительными симптоматическими воздействиями на больных, особенно при прогрессировании заболевания [1].

Глобальная распространенность заболевания увеличилась на 74,53% в период с 1990 по 2017 гг [2]. Смертность от ЦП сегодня составляет порядка 4%, при этом 2 миллиона человек погибает ежегодно [3]. Патогенез заболевания связан со злоупотреблением алкоголем, прогрессированием аутоиммунных заболеваний или неалкогольной жировой болезни печени, заражением вирусными формами гепатита [4].

По данным исследований, проведенных в клиниках Великобритании в 2017 году, было установлено, что осведомленность пациентов о ЦП очень низкая: только половина пациентов, которым была проведена эндоскопия, понимали серьезность диагноза. Более того, 10% пациентов при поступлении в клинику не знали, что у них выявлен цирроз печени [5].

Женщины с ЦП имеют повышенный риск осложнений при беременности. По разным данным, осложнения возможны примерно у 50% женщин с этим диагнозом [6]. В исследовании Американской ассоциации по изучению заболеваний печени было выявлено, что вероятность рождения у больной женщины ребенка с пороками развития выше на 6%, ребенка, имеющего меньшие массу и длину для своего гестационного возраста, – на 8,8% [7]. Другое исследование показало, что частота послеродового кровотечения у пациенток с ЦП составляла 13,8%, кесарево сечение проводилось в 73,6% случаев,

обострение или появление асцита наблюдалось в 73,6% случаев, госпитализация в интенсивную терапию производилась в 24,1% случаев. У новорожденных также наблюдалась высокая частота осложнений, из которых можно выделить асфиксию в 10,2% случаев [8]. Основной причиной смертности беременных женщин с диагнозом ЦП (которая по некоторым данным составляет от 15% до 50%) являлось кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, в частности во 2 и 3 триместрах [6].

Цирроз печени у детей является редкой, но достаточно тяжело протекающей патологией. Среди неинфекционных поражений печени наиболее часто диагностируется аутоиммунный гепатит, при котором ЦП развивается в 15,9% случаев (чаще у девочек, в пубертатном периоде). Из числа болезней обмена наиболее часто, в 7,7% случаев, ЦП встречается при болезни Вильсона, первые клинические проявления протекают с поражением ЦНС [9].

Цирроз печени ассоциирован с низким качеством жизни, связанным со здоровьем (HRQoL) [10, 11]. Так, результаты исследований [12, 13] свидетельствуют о том, что независимо от этиологии предшествующих циррозу заболеваний, при возникновении их конечной стадии качество жизни больных значительно ухудшается. Для улучшения медицинской помощи и терапевтических подходов крайне важно выявить факторы, которые изменяют HRQoL у пациентов с циррозом печени. Пожилой возраст, женский пол, низкий индекс массы тела (ИМТ), наличие тревожности и депрессии, наличие осложнений цирроза, включая асцит и печеночную эн-

цефалопатию (ПЭ), тяжелое течение заболевания, наличие саркопении, нарушенный режим сна, мышечные спазмы, повышенный уровень билирубина, протромбинового времени и соотношения альбумин-билирубин являются факторами, связанными с низкими показателями HRQoL [11, 14]. Больные с декомпенсацией имеют более неудовлетворительные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, чем пациенты с компенсированным циррозом [15]. Между тем, физические упражнения, трансплантация печени, терапия стволовыми клетками, прием пробиотиков, рифаксимины и лактулозы связаны с более высокими показателями HRQoL [11].

Наиболее частыми симптомами у больных ЦП являются боль (диапазон распространенности 30-79%), одышка (20-88%), мышечные спазмы (56-68%), нарушение сна (бессонница 26-77%, дневная сонливость 29,5-71%) и психологические расстройства (депрессия 4,5-64%, тревожность 14-45%) [15]. По данным исследования Барановой Е. Н., чаще всего у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии выявляется астенический синдром, представленный слабостью, от незначительной до отсутствия возможности себя обслуживать, быстрой утомляемостью (в 70,87% случаев), снижением работоспособности (в 44,66% случаев), нарушениями сна (в 32,04% случаев) и ортостатическими головокружениями (в 39,81% случаев). Реже встречались жалобы на чередование запоров и поносов (29,13% случаев) и на нарушения мочеиспускания (33,98% случаев). В анализе особенностей вегетативной регуляции у больных ЦП было выявлено отклонение по всем ее уровням [16].

Кроме исследований качества жизни пациентов с ЦП, включающего основные сферы жизнедеятельности человека: физическую, психическую, социальную и духовную, объектом изучения также становятся взаимоотношения больных с родственниками [17]. С учетом современных реалий эти критерии оцениваются до и после карантинных мероприятий, связанных с пандемией COVID-19 [18]. Активно рассматривается вопрос внедрения изменений в уход за больными ЦП [19]. При этом, качество жизни следует рассматривать как дифференциальный критерий эффективности реабилитации в рамках лечебно-диагностического алгоритма при компенсированном и декомпенсированном циррозе печени [20]. Развитие обучающих программ, направленных на достижение комплаенса между пациентом и лечащим врачом, обеспечивает более благоприятное течение заболевания, что подтверждается динамикой клинико-функциональных показателей и параметров качества жизни по данным ряда публикаций [21, 22]. Вышеперечисленные аспекты определяют практическую значимость изучения данного направления, важность и актуальность совершенствования подходов к оценке реабилитационных мероприятий в рамках оказания медицинской помощи пациентам с циррозом печени.

В 2018 году были законодательно утверждены документы, определяющие основные направления в развитии персонифицированной медицинской науки и практического здравоохранения в Российской Федерации. Например, приказ Минздрава России от 24.04.2018 N 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины», где были изложены цели и задачи, а также основные направления государственной политики Российской Федерации по развитию индивидуальных подходов к оказанию медицинской помощи и реабилитации для каждого пациента. Согласно ему, на сегодняшний день медицина придерживается принципа 4П: персонализация (индивидуальный подход к пациенту), предикция (прогнозирование риска развития заболевания на основе проведенных исследований), превентивность (снижение или полное предотвращение риска развития заболевания), партисипативность (участие пациента в процессе лечения, сотрудничество пациента с врачом) [23].

В результате по сравнению с контрольной группой показатели 7 из 8 шкал опросника SF-36 у пациентов, страдающих ЦП, оказались значительно уменьшены. Наиболее снижены были показатели общего восприятия здоровья (GH) и физической активности (PF), что связано с высокой интенсивностью боли (BP). Действительно, согласно зарубежным источникам, сильная боль присутствует у 82% больных циррозом печени, более половины из них страдают хроническими болями, что оказывает влияние на все сферы жизнедеятельности [24]. Показатели качества жизни у женщин оказались выше, чем у мужчин, что может объясняться их меньшей склонностью к алкоголизму и курению – факторам, усугубляющим протекание заболевания [25]. Однако, несмотря на умеренную социальную и физическую активность, пациенты отмечали снижение уровня жизнеспособности (VT) и показателей психического здоровья (MH); 60% больных испытывали тревожные расстройства. В 40-50% случаев больные ЦП различной этиологии указывали на снижение их качества жизни в связи с понижением в должности из-за болезни и связанным с этим снижением заработной платы [26]. Низкий уровень социальной поддержки и ухудшение взаимоотношений с родственниками (психосоциальная нагрузка которых тесно взаимосвязана с качеством жизни больных и зависит от перехода острой печеночной недостаточности пациента в хроническую) повышали риск смертности от ЦП [17]. Также отмечалось повышение суицидального риска, особенно при переходе заболевания в декомпенсированную стадию [3].

Abureesh M и соавторы провели исследование, целью которого была оценка риска развития депрессии у взрослых пациентов с циррозом печени в Соединённых Штатах Америки. Данные были собраны с использованием коммерческой базы данных, представляющей собой совокупность электронных

данных медицинских карт из 26 основных интегрированных систем здравоохранения США, состоящих из 360 больниц, за период с 1999 по 2019 год. Из 293 150 человек, имеющих диагноз цирроза печени, депрессия присутствовала у 23,93% против 7,61% в контрольной группе без цирроза (95% ДИ, 16,1836%-16,4770%; $P < 0001$). При применении модели многомерного анализа было обнаружено, что пациенты с циррозом имеют большую вероятность развития депрессии (коэффициент шансов = 2,172; 95% ДИ, 2,159-2,185; $P < 0001$) по сравнению с пациентами без предшествующего анамнеза ЦП [27].

Схожие результаты имела работа Seo G.H. и коллег, целью которой была оценка динамики заболеваемости депрессией до и после постановки пациентам диагноза цирроза печени. После постановки диагноза процент пациентов с депрессией резко возрастал, что свидетельствует о необходимости проведения диагностики депрессии в течение первых трех месяцев после подтверждения ЦП [28].

Усталость является наиболее часто встречающимся симптомом у пациентов с ХЗП. Вызванное этим снижение качества жизни вносит значительный вклад в общественные издержки, связанные с усталостью. Более того, усталость связана с социальной дисфункцией, повышенной дневной сонливостью, нарушением трудоспособности и повышенным риском смерти [29]. Усталость может иметь как периферические (т. е. нервно-мышечные), так и центральные (т. е. возникающие в результате изменений в синаптической передаче в мозге) компоненты [30]. Патогенез усталости при хронических заболеваниях печени является многофакторным и включает изменения в оси мозг-печень [29, 30].

Было высказано предположение о том, что мышечная дисфункция является ключевым механизмом усталости при ХЗП. Ekerfors U. и соавторы оценивали усталость и ее потенциальную связь с мышечной работоспособностью и физической активностью у амбулаторных пациентов с хроническими заболеваниями печени. В исследование было включено двести семьдесят амбулаторных пациентов (52 ± 15 лет, среднее значение ± SD; 151 женщина) с аутоиммунным гепатитом ($n = 49$), первичным билиарным холангитом ($n = 45$), первичным склерозирующим холангитом ($n = 46$), хроническим гепатитом В ($n = 57$) или С ($n = 73$). Для оценки усталости использовался опросник «Шкала влияния усталости» (FIS), а физическая активность оценивалась по данным, которые сообщали сами пациенты. Функция мышц оценивалась с помощью четырех тестов: скорость ходьбы, сила хвата, тест на подъем пятки стоя (SHT) и тест «Timed Up and Go» (TUG). Медиана общего балла FIS составила 30 (у 40% был FIS > 40, что считалось высокой утомляемостью). Снижение мышечной производительности наблюдалось в SHT (% от прогнозируемого значения: 53 ± 26%) и при максимальной силе хвата (85 ± 20%). Субъекты с более высоким уровнем физической активности имели более низкий уровень

усталости ($p < 001$). Были сделаны выводы о том, что у пациентов с хроническими заболеваниями печени утомляемость ассоциирована с низкой мышечной работоспособностью и сниженным уровнем физической активности [31].

Gabr R.M. и соавторы стремились оценить в своем исследовании связь между тяжестью цирроза печени и неврологическими симптомами, изучить нервно-мышечную проводимость, а также обнаружить субклиническое невропатическое поражение с использованием метода оценки числа двигательных единиц. У 45 из 56 (80,3%) пациентов с циррозом имелись неврологические симптомы. Наиболее часто наблюдались мышечные спазмы, за которыми следовали усталость и онемение. Прогрессирование ЦП было связано с нарушениями нервной проводимости, которые могли присутствовать даже при отсутствии клинического онемения. В свою очередь, уменьшение числа двигательных единиц приводило к возникновению усталости у пациентов с циррозом [32].

Немаловажное значение имеют саркопения и слабость у пациентов с ЦП. В гепатологии саркопения определяется как потеря мышечной массы, возникающая из-за снижения синтеза белка, а слабость — как фенотипическое проявление потери мышечной функции [33, 34]. Быстрое распознавание и точная оценка этих состояний имеют важное значение, поскольку они тесно связаны с заболеваемостью, смертностью, плохим качеством жизни у пациентов с циррозом [33]. В частности, Geladari E. и соавторы провели исследование, в котором с помощью скрининга выявляли физическую слабость у пациентов с циррозом печени и предсказывали их 18-месячную смертность. Результаты свидетельствовали о более высокой смертности у ослабленных пациентов по сравнению с неослабленными [35].

Целью исследования Hsieh H.C. и соавторов было изучение эффективности воздействия физических упражнений на состав тела, физическую работоспособность, утомляемость и качество жизни пациентов с циррозом печени. Согласно метаанализу, упражнения значительно улучшали дистанцию шестиминутной ходьбы (6MWD) на 68,93 м (95% ДИ 14,29-123,57 метров) по сравнению с контрольной группой, увеличивали окружность бедра (MD = 1,26 см, 95% ДИ 0,12-2,39 см) и средний индекс компрессии бедра по данным УЗИ (MD = 0,07, 95% ДИ 0,00-0,14). Более того, физическая нагрузка уменьшала уровень усталости на 0,7 балла у пациентов с ЦП (95% ДИ 0,38-1,03). Однако не было выявлено значимых воздействий на индекс массы тела (ИМТ), жировую массу и качество жизни. Таким образом, авторы пришли к выводу о том, что физические упражнения могут улучшить переносимость физических нагрузок, увеличить толщину мышц бедра и снизить утомляемость у пациентов с циррозом печени, однако они не оказывают существенного влияния на жировую массу, ИМТ и качество жизни [34].

Качество жизни у больных циррозом печени во

многим зависит от степени тяжести заболевания. При прогрессировании болезни и возникновении осложнений HRQoL значительно снижается. Так, асцит, который используется для расчета тяжести ЦП по системе Чайлд-Пью, является фактором ухудшения качества жизни при прогрессировании цирроза [36]. Также значительное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, оказывает печеночная энцефалопатия (ПЭ). Нарушения охватывают повседневную деятельность, изменения цикла сон-бодрствование и способность работать [37]. Пациенты с более высоким когнитивным резервом способны переносить ПЭ и ее влияние на качество жизни лучше, чем пациенты с низким когнитивным резервом, что подтверждается в исследовании [38].

Ухудшение качества жизни при ЦП влияет как на самих пациентов, так и на лиц, осуществляющих уход за ними [36]. Saleh Z.M. и соавторы изучили стрессовые факторы, оказывающие влияние на лиц, ухаживающих за больными с циррозом печени. Результаты исследования свидетельствовали о повышении у сиделок тревоги, страха, чувства вины и разочарования [39]. Исследование Нареендран А и коллег показало более низкий уровень качества жизни у лиц, осуществляющих уход за пациентами с ЦП, по сравнению с результатами контрольной группы [40].

Заключение. У пациентов с ЦП различной этиологии резко уменьшаются многие показатели качества жизни, в частности, физическая и социальная активность, эмоциональный статус, субъективная оценка состояния здоровья и жизнеспособности в целом. Всё это приводит к снижению эффективности результатов терапии и ухудшению прогноза на выздоровление.

Литература

- Orr JG, Homer T, Ternent L et al. Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(5):1158-65. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.034. Epub 2014 Jul 7. PMID: 25010259.
- Fortea JJ, Crespo J, Puente A. Cirrhosis, a Global and Challenging Disease. *J Clin Med.* 2022 Nov 2;11(21):6512. doi: 10.3390/jcm11216512. PMID: 36362738; PMCID: PMC9653565, <https://doi.org/10.3390/jcm11216512>
- Devarbhani H., Asrani S. K., Arab J. P. et al. Global burden of liver disease: 2023 update, *Journal of Hepatology, Volume 79, Issue 2, 2023, Pages 516-537, ISSN 0168-8278, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>*
- Grønkvær LL, Lauridsen MM. Quality of life and unmet needs in patients with chronic liver disease: A mixed-method systematic review. *JHEP Rep.* 2021 Sep 28;3(6):100370. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100370. PMID: 34805816; PMCID: PMC8585663.
- Goldsworthy MA, Fateen W, Thygesen H. et al. Patient understanding of liver cirrhosis and improvement using multimedia education. *Frontline Gastroenterol.* 2017 Jul;8(3):214-219. doi: 10.1136/flgastro-2016-100761. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28706622; PMCID: PMC5502237.
- Кошев А., Танчев А., Павлов Ч. et al. Нерешенные вопросы ведения беременности при циррозе печени. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (4): 114-117. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000145.
- Hagström H, Höjjer J, Marschall H. et al. Outcomes of Pregnancy in Mothers With Cirrhosis: A National Population-Based Cohort Study of 1.3 Million Pregnancies. *Hepatology Communications.* 2018 Nov;2(11):1299-1305. Epub 2018 Sept 25. doi: 10.1002/hep4.1255
- Gao, X., Zhu, Y., Liu, H. et al. Maternal and fetal outcomes of patients with liver cirrhosis: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 21, 280 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03756-y>
- Антонова А.К., Иванов А.А., Кольцова С.Ю. и др. Случай атро-

фического цирроза печени у новорожденного ребенка // *Верхневолжский медицинский журнал.* – 2017. – № 16. – С. 48-50.

- Składany L, Liška D, Liptáková E et al. Comparison of the quality of life of patients with liver cirrhosis before and during the COVID-19 lockdown in Slovakia. *Sci Rep.* 2023 Feb 11;13(1):2463. doi: 10.1038/s41598-023-29510-2. PMID: 36774367; PMCID: PMC9918821.
- Rajjurohit S, Musunuri B, Mohan PB et al. Factors Affecting and Promoting Health-related Quality of Life in Patients With Liver Cirrhosis: An Underestimated Domain in Patient Care. *J Clin Exp Hepatol.* 2024 Jan-Feb;14(1):101264. doi: 10.1016/j.jceh.2023.07.417. Epub 2023 Aug 3. PMID: 38076365; PMCID: PMC10709188.
- McSweeney L, Breckons M, Fattakhova G et al. Health-related quality of life and patient-reported outcome measures in NASH-related cirrhosis. *JHEP Rep.* 2020 Mar 6;2(3):100099. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100099. PMID: 32435754; PMCID: PMC7229498.
- Raszeja-Wyszomirska J, Wunsch E, Kravczyk M et al. Assessment of health-related quality of life in polish patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016 Sep;40(4):471-9. doi: 10.1016/j.clinre.2015.10.006. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26621536.
- Rabiee A, Ximenes RO, Nikayin S et al. Factors associated with health-related quality of life in patients with cirrhosis: a systematic review. *Liver Int.* 2021 Jan;41(1):6-15. doi: 10.1111/liv.14680. Epub 2020 Nov 2. PMID: 32998172.
- Peng JK, Hepgul N, Higginson IJ et al. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Palliat Med.* 2019 Jan;33(1):24-36. doi: 10.1177/0269216318807051. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30345878; PMCID: PMC6291907.
- Баранова Е.Н. Цирроз печени, прогностическое значение клинико-вегетативных показателей: дис. канд. мед. наук: 03.01.18. – Кемерово, 2013. – 144 с.
- Nagel M, Labenz C, Wörns M.A. et al. Impact of acute-on-chronic liver failure and decompensated liver cirrhosis on psychosocial burden and quality of life of patients and their close relatives. *Health Qual Life Outcomes* 18, 10 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1268-9>
- Składany L, Liška D, Liptáková E. et al. Comparison of the quality of life of patients with liver cirrhosis before and during the COVID-19 lockdown in Slovakia. *Sci Rep.* 2023 Feb 11;13(1):2463. doi: 10.1038/s41598-023-29510-2. PMID: 36774367; PMCID: PMC9918821.
- Rajjurohit S., Musunuri B., Mohan P. B. et al. Factors Affecting and Promoting Health-related Quality of Life in Patients With Liver Cirrhosis: An Underestimated Domain in Patient Care, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology, Volume 14, Issue 1, 2024, 101264, ISSN 0973-6883, <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.07.417>*.
- Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM et al. Health-related quality of life in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *Eur J Intern Med.* 2019 Dec;70:54-59. doi: 10.1016/j.ejim.2019.09.004. Epub 2019 Sep 14. PMID: 31530418.
- Zhang X, Xi W, Liu L, Wang L. Improvement in Quality of Life and Activities of Daily Living in Patients with Liver Cirrhosis with the Use of Health Education and Patient Health Empowerment. *Med Sci Monit.* 2019 Jun 21; 25:4602-4608. doi: 10.12659/MSM.914487. PMID: 31223134; PMCID: PMC6599423.
- Grønkvær LL, Lauridsen MM. Quality of life and unmet needs in patients with chronic liver disease: A mixed-method systematic review. *JHEP Rep.* 2021 Sep 28;3(6):100370. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100370. PMID: 34805816; PMCID: PMC8585663.
- Свиистельник А.В., Ханин А.А., Альевская А. А. Методологические аспекты подготовки специалистов превентивной медицины. *Медицина в Кубани, [S.L.], в. 21, н. 3, р. 142-146, авг. 2022. ISSN 2588-0411.*
- Klinge M, Coppler T, Liebschutz JM. The assessment and management of pain in cirrhosis. *Curr Hepatol Rep.* 2018 Mar;17(1):42-51. doi: 10.1007/s11901-018-0389-7. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29552453; PMCID: PMC5849403.
- Cui Y, Zhu Q, Lou C. et al. Gender differences in cigarette smoking and alcohol drinking among adolescents and young adults in Hanoi, Shanghai, and Taipei. *J Int Med Res.* 2018 Dec;46(12):5257-5268. doi: 10.1177/0300060518807292. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30442048; PMCID: PMC6300939.
- Филиппова А.П., Белобородова Э.И., Белобородова Е.В. и др. Качество жизни больных циррозом печени в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2012;11(4):152-157. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-4-152-157>
- Abureesh M, Alkabayat M, Abualnadi I et al. Epidemiology of Depressive Disorders in Patients With Liver Cirrhosis: A Population-Based Study in the United States. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2022 Jan 13;24(1):20m02889. doi: 10.4088/PCC.20m02889. PMID: 35026872.
- Seo GH, Yoo JJ. Incidence of major depressive disorder over time in patients with liver cirrhosis: A nationwide population-based study in Korea. *PLoS One.* 2022 Dec 9;17(12):e0278924. doi: 10.1371/journal.pone.0278924. PMID: 36490257; PMCID: PMC9733842.

29. Kośnik A, Wójcicki M. Fatigue in chronic liver disease patients: prevalence, pathophysiology, and management. *Prz Gastroenterol.* 2022;17(1):21-27. doi: 10.5114/pg.2022.114594. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35371364; PMCID: PMC8942008.
30. Bhandari K, Kapoor D. Fatigue in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Mar-Apr;12(2):617-624. doi: 10.1016/j.jceh.2021.08.028. Epub 2021 Sep 4. PMID: 35535102; PMCID: PMC9077229.
31. Ekerfors U, Sunnerhagen KS, Westin J et al. Muscle performance and fatigue in compensated chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Jul;54(7):925-933. doi: 10.1080/00365521.2019.1635638. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31287334.
32. Gabr RM, El Salmany DA, Basbeer MA et al. Relation between the severity of liver cirrhosis and neurological symptoms, nerve conduction study results, and motor unit number estimation. *J Viral Hepat.* 2021 Sep;28(9):1312-1318. doi: 10.1111/jvh.13552. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34048134.
33. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC et al. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. 2021 Jul;75 Suppl 1(Suppl 1): S147-S162. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.025. PMID: 34039486; PMCID: PMC9125684.
34. Hsieh HC, Chang WP, Huang PJ et al. Effectiveness of Exercise Interventions on Body Composition, Exercise Capacity, Fatigue, and Quality of Life in Patients with Liver Cirrhosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Dig Dis Sci.* 2024 Jul;69(7):2655-2666. doi: 10.1007/s10620-024-08447-0. Epub 2024 Apr 24. PMID: 38656415.
35. Geladari E, Alexopoulos T, Vasileva L et al. Evaluation of Five Screening Tools in Detecting Physical Frailty in Cirrhosis and Their Prognostic Role. *J Clin Med.* 2024 Aug 30;13(17):5169. doi: 10.3390/jcm13175169. PMID: 39274382; PMCID: PMC11396431.
36. Solà E, Watson H, Graupera I et al. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *J Hepatol.* 2012 Dec;57(6):1199-206. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.020. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22824819.
37. Montagnese S, Bajaj JS. Impact of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis on Quality-of-Life Issues. *Drugs.* 2019 Feb;79(Suppl 1):11-16. doi: 10.1007/s40265-018-1019-y. PMID: 30706419; PMCID: PMC6416233.
38. Patel AV, Wade JB, Thacker LR et al. Cognitive reserve is a determinant of health-related quality of life in patients with cirrhosis, independent of covert hepatic encephalopathy and model for end-stage liver disease score. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 May;13(5):987-91. doi: 10.1016/j.cgh.2014.09.049. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25445772; PMCID: PMC4404167.
39. Saleh ZM, Salim NE, Nikeirk S et al. The emotional burden of caregiving for patients with cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2022 Oct;6(10):2827-2835. doi: 10.1002/hep4.2030. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35791893; PMCID: PMC9512483.
40. Hareendran A, Devadas K, Sreesb S et al. Quality of life, caregiver burden and mental health disorders in primary caregivers of patients with Cirrhosis. *Liver Int.* 2020 Dec;40(12):2939-2949. doi: 10.1111/liv.14614. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32683772.

Лекарственные поражения печени: современный взгляд на проблему (часть 1)

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

Drug-induced liver damage: a modern view of the problem (part 1)

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

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

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, гепатотоксичность, лекарственный препарат, причинно-следственные связи, шкала RUCAM

Резюме

Лекарственные поражения печени: современный взгляд на проблему (часть 1)

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

Лекарственные поражения печени составляют около 10% от всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов. Их высокая распространенность, широкий спектр клинических проявлений, отсутствие однозначных методов диагностики, нередко плохой прогноз делают ЛПП одной из самых сложных проблем в клинической практике. Основными причинами увеличения частоты встречаемости ЛПП в настоящее время являются широкий доступ населения к медицинской информации и массовое распространение самолечения, увеличение количества лекарств в безрецептурной продаже, агрессивная реклама в средствах массовой информации биологически активных добавок, бурное развитие фармацевтической промышленности. Вероятность развития ЛПП рассматривается с учетом взаимодействия нескольких факторов: гепатотоксического потенциала ЛС, генетической предрасположенности индивидуума, преморбидного фона и факторов внешней среды. На данный момент разработан ряд методов оценки причинно-следственной связи, специфичных для ЛПП: шкала RUCAM; шкала Maria & Victorino; шкала, предложенная на японской гастроэнтерологической неделе Digestive Disease Week (DDW-J, 2004), или ТКК-шкала (по имени авторов Takikawa—Takamori—Kumagi); метод группы DILIN. Статья посвящена вопросам эпидемиологии ЛПП, современной классификации ЛПП, факторам риска, шкалам для оценки причинно-следственных связей приема ЛП и развития

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. klira3@yandex.ru

Макимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

Стилиди Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

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

Григоренко Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, e-mail: egrigorenko@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

ЛПП.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, гепатотоксичность, лекарственный препарат, причинно-следственные связи, шкала RUCAM

Abstract

Drug-induced liver damage: a modern view of the problem (part 1)

I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi, YA. Moshko, E.I. Grigorenko

Drug-induced liver injury accounts for about 10% of all adverse reactions caused by the use of pharmacological drugs. Their high prevalence, wide range of clinical manifestations, lack of unambiguous diagnostic methods, and often poor prognosis make DILI one of the most complex problems in clinical practice. The main reasons for the increasing incidence of DILI at present are the widespread access of the population to medical information and the widespread use of self-medication, an increase in the number of drugs sold over the counter, aggressive advertising of dietary supplements in the media, and the rapid development of the pharmaceutical industry. The likelihood of developing DILI is considered taking into account the interaction of several factors: the hepatotoxic potential of drugs, the genetic predisposition of the individual, the premorbid background, and environmental factors. At present, a number of methods for assessing the causal relationship specific to DILI have been developed: the RUCAM scale; the Maria & Victorino scale; the scale proposed at the Japanese gastroenterological week Digestive Disease Week (DDW-J, 2004), or TKK scale (named after the authors Takikawa—Takamori—Kumagi); the DILIN group method. The article is devoted to the issues of DILI epidemiology, modern classification of DILI, risk factors, scales for assessing the causal relationships between drug intake and the development of DILI.

Key words: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, drug, cause-and-effect relationships, RUCAM scale

Еще великие врачи древности Гиппократ и Гален призывали к осторожности при использовании лекарственных препаратов (ЛП), так как многие из них, оказывая полезное терапевтическое действие, могут вызывать нежелательные реакции, в некоторых случаях приводящие к тяжелым осложнениям и даже летальному исходу.

Побочные реакции возникают при приеме любых фармакологических средств [1]. Частота их при амбулаторном лечении достигает 10-20%, а в госпитализации для лечения осложнений, вызванных приемом лекарственных средств, нуждаются 0,5-5% больных [2]. В экономически развитых странах ЛПП занимают существенное место в структуре заболеваемости и смертности населения. Ежегодно более 1 млн. человек страдает от побочных эффектов фармакотерапии и около 180 тыс. – умирают от них.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% от всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов [3]. Их высокая распространенность, широкий спектр клинических проявлений, отсутствие однозначных методов диагностики, нередко плохой прогноз делают ЛПП одной из самых сложных проблем в клинической практике. Следует сразу отметить, что поражения печени могут вызываться не только ЛС, но и биологически активными добавками (БАД), а также средствами растительного происхождения. Для удобства все они объединены термином ЛПП.

Основными причинами увеличения частоты встречаемости ЛПП в настоящее время являются широкий доступ населения к медицинской информации и массовое распространение самолечения [4], увеличение количества лекарств в безрецептурной

продаже, агрессивная реклама в средствах массовой информации биологически активных добавок, бурное развитие фармацевтической промышленности (так, например, только в России ежегодно регистрируется около 1500 новых лекарственных препаратов), увеличение доли нелегальных генериков на фармацевтическом рынке, позднее установление гепатотоксических эффектов у новых лекарств в разных возрастных и национальных группах населения, постарение населения, полипрагмазия, рост числа больных с вирусными и алкогольными поражениями печени, ухудшение экологической обстановки [5-7].

В Российской Федерации (РФ) острые ЛПП регистрируются у 2,7% госпитализированных больных. Как правило, они связаны с применением противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, цитостатических, гипотензивных и антиаритмических средств [8].

Анализ базы данных ВОЗ, регистрирующей побочные реакции лекарственных средств с 1968 г. (<http://who-umc.org>), позволил выявить существенный рост количества ЛПП, начиная с 1990-х годов [9]. Среди них наиболее частыми причинами летальных исходов у пациентов с ЛПП были прием парацетамола, лекарственных препаратов, применяемых в лечении ВИЧ-инфекции, противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота), анальгетиков, антибактериальных препаратов системного действия и противоопухолевых препаратов.

В последние годы наблюдается четкая тенденция к росту числа лекарственных поражений, вызванная постоянным расширением фармацевтического рынка [10]. Так, в Японии за 30-летний период кон-

статирован 11-кратный рост лекарственной гепатотоксичности. В европейских странах и США острые гепатотоксические реакции на фармацевтические средства являются основной причиной трансплантации печени [11].

Глобальная база данных VigiBase о подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2016 г. содержит 13 208 000 отчетов. Только в течение 2015-2016 гг. она увеличилась на 18% (1,984 млн/ новых случаев) [12].

Анализ базы данных ВОЗ, регистрирующей побочные реакции лекарственных средств с 1968 г. (<http://who-umc.org>), позволил выявить существенный рост количества ЛПП, начиная с 1990-х годов [13]. Среди них наиболее частыми причинами летальных исходов у пациентов с ЛПП были прием парацетамола, лекарственных препаратов, применяемых в лечении ВИЧ-инфекции, противоэпилептических препаратов (вальпроевая кислота), анальгетиков, антибактериальных препаратов системного действия и противоопухолевых препаратов.

Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных в странах Европы. Так, например, в Испании за последнее десятилетие наиболее частые причины зарегистрированных случаев ЛПП (n = 461) были связаны с приемом амоксициллина+клавулановая кислота, аторвастатина и каптоприла.

В последнее время во всем мире отмечается рост ЛПП, вызванный приемом травяных и диетических добавок. Последние десятилетия продемонстрировали, что растительные лекарственные средства могут вызывать широкий спектр повреждений печени, затрагивая все клеточные структуры печени и желчевыводящих путей, и варьируются от легкого бессимптомного повышения уровня печеночных ферментов до острого гепатита, хронического гепатита, цирроза печени, острого и хронического холангита, макро- и микровезикулярного стеатоза и сосудистых поражений [14].

По данным V. Navarra и соавт., количество случаев ЛПП вследствие приема БАД возросло на 20% за последние 10 лет. Особого внимания заслуживает существенный за последнее десятилетие рост, преимущественно в странах Азии, количества случаев ЛПП в результате приема средств для похудения и применяющихся в нетрадиционной медицине.

Среди повреждений печени, связанных с потреблением БАД, самая высокая распространенность наблюдается в азиатских странах, где широко распространено их использование (73% в Корее, 71% в Сингапуре и 40% в Китае) [15]. Чаще всего повреждения печени связаны с приемом следующих БАД: экстракт зеленого чая, витамин А, продукты Гербалайф, анаболические андрогенные стероиды, линолевая кислота, эфедра и гарциния камбоджа, используемые для снижения массы тела [16].

Эпидемиологические исследования ЛПП, ассоциированных с приемом БАД, все еще ограничены.

В 2005 году испанский реестр ЛПП показал, что БАД занимали 9-е место по частоте развития лекарственных поражений печени, на том же уровне, что и изониазид. По оценкам Американского Сообщества по вопросам лекарственного поражения печени (DILIN), на БАД приходится 16% случаев ЛПП в целом, с увеличением доли от 7% в 2004-2005 гг. до 20% в 2013-2014 гг., что аналогично 16% частоте встречаемости гепатотоксичности, связанной с БАДами, и обнаруженной в перспективном исследовании из Исландии [17].

Так, проведенное в 2013 году в Исландии проспективное исследование показало, что на долю травяных и диетических добавок приходится 16% всех случаев ЛПП, в то время как этот показатель в Соединенных Штатах Америки (США) составил более 20%. Для обозначения широкого спектра поливитаминов, трав, пищевых добавок, препаратов для бодибилдинга и добавок для снижения веса Hillman L et al., 2015 г. был предложен термин «дополнительные и нетрадиционные лекарственные средства» (ДНЛС) [18].

Сложность ЛПП заключается в отсутствии методов легкой, объективной и специфической диагностики, а также этиопатогенетических методов лечения. Для облегчения диагностики ЛПП создано несколько регистров, содержащих информацию о документально подтвержденной гепатотоксичности лекарственных средств.

Одним из них является DILIN (Drug – Induced Liver Injury Network), созданный в 2003 году в Соединенных Штатах Америки (США). На основе регистров созданы веб – сайты LiverTox (<http://www.livertox.nih.gov>) и HepaTox (<http://www.hepatox.org>) [19], содержащих информацию о ЛПП, вызванных приемом почти 700 лекарственных препаратов. Эта информация дает возможность клиническим врачам перед назначением препарата оценить риски и пользу назначения потенциально гепатотоксических препаратов. Риск развития ЛПП для определенного ЛС оценивается в зависимости от количества официальных сообщений о гепатотоксичности, наибольший риск характерен для препаратов категории А (более 50 сообщений), наименьший для категории Е, для которых отсутствуют сообщения о гепатотоксичности.

В зависимости от известного риска развития ЛПП, определенного на основании количества официальных сообщений о гепатотоксичности, группой экспертов DILIN (<http://www.dilin.org>) предложено разделить все ЛС на следующие категории:

- категория А — более 50 сообщений;
- категория В — 12-50 сообщений;
- категория С — 4-11 сообщений;
- категория D — 1-3 сообщения;
- категория Е — сообщения о гепатотоксичности отсутствуют [20].

Кроме того, выделяется категория Х, когда гепатотоксичность ЛС не может быть адекватно оценена (новое или редко используемое лекарство).

ЛС, наиболее часто вызывающие ЛПП (относящиеся к категориям А и В)

Категория А		Категория В
более 50 сообщений		12-50 сообщений
аллопуринол		
амиодарон		
амоксциллин- клавуланат	ибупрофен	
анаболические стероиды	инфликсимаб	
аторвастатин	интерферон α / пегинтерферон α	
азатиоприн / 6-меркаптопурин	интерферон бета	
бусульфан	изониазид	азитромицин
карбамазепин	кетоназол	хлорзоксазон
хлорпромазин	метотрексат	ципротерон
контрацептивы	метилдопа	гепарин
дантролен	миноциклин	иматиниб
диклофенак	невирапин	иринотекан
диданозин	нимесулид	левофлоксацин
дисульфирам	нитрофурантоин	офлоксацин
эфавиренз	фенитоин	оксациллин
эритромицин	пропилтиоурацил	фенобарбитал
флоксуридин	пиразинамид	ставудин
флуклоксациллин	рифампицин	тамоксифен
флутамид	симвастатин	тербинафин
соли золота	сульфометоксазол/ триметоприм	
галотан	сульфасалазин	
гидралазин	сульфаниламиды	
тиклопидин	сулиндак	
вальпроат	телитромицин	
	тиогуанин	

Некоторые авторы предлагают ввести в эту классификацию еще и категорию Т, в которую должны быть включены препараты, проявляющие свою гепатотоксичность лишь при использовании в дозах, превышающих терапевтические.

В таблице 1 приведены ЛС, относящиеся к категориям А и В, которые наиболее часто назначаются практикующими врачами различных специальностей.

В 2014 году в Китае был также создан веб-сайт HераТох (<http://www.hepatoh.org>), где представлено уже более 400 видов обычных лекарств, способных приводить к ЛПП [1, 10].

Факторы риска лекарственных поражений печени

Под действием одних и тех же доз одного и того же препарата ЛПП могут развиваться у одного человека и не возникнуть у другого. Поэтому при назначении ЛП следует учитывать факторы, усиливающие риск лекарственного поражения печени. Так, ЛПП зависят от свойств лекарственного препарата, особенностей больного и прочих факторов. За последнее десятилетие выделены многие факторы риска (ФР) ЛПП.

Вероятность развития ЛПП рассматривается с учетом взаимодействия нескольких факторов: гепатотоксического потенциала ЛС, генетической предрасположенности индивидуума, преморбидно-

го фона и факторов внешней среды [21].

В таблице 2 представлены основные факторы риска развития ЛПП.

Классификация лекарственных поражений печени

При ЛПП клетками-мишенями являются, главным образом, гепатоциты, эпителиальные клетки желчных протоков и сосудистые эндотелиальные клетки печеночных синусоидов и внутривенная венозная система. Гистологические изменения при ЛПП могут имитировать почти все изменения, наблюдаемые при других заболеваниях печени, поэтому их следует оценивать в сочетании с клиническими проявлениями и фактом приема лекарственного средства [3].

В зависимости от клинико-морфологической картины и препарата, вызвавшего ЛПП, выделяют несколько фенотипов ЛПП (Табл. 3) [5].

В зависимости от степени повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) выделяют три типа ЛПП [7] (таблица 4).

В случае гепатоцеллюлярного, или цитолитического типа поражения отмена препарата приводит к улучшению биохимических показателей в течение 2 недель [22]. Данную форму ЛПП отличает более тяжелая степень поражения печени по сравнению с холестатической и смешанной формами. Типично

Факторы риска развития ЛПП

Генетические	<ul style="list-style-type: none"> •HLAаллели •полиморфизм генов •митохондриальные дисфункции
Особенности (свойства) лекарственных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> •липофильность •доза •длительность применения •способ введения •химическая структура •молекулярный вес •взаимодействие одновременно применяемых лекарств
Факторы хозяина	<ul style="list-style-type: none"> •раса/этнос •возраст, пол •беременность •образ жизни •коморбидный фон •предшествующие заболевания печени •состояние микробиома •коинфекция вирусами гепатита В, С, иммунодефицита человека •синтез реактивных метаболитов •повреждение путей транспорта и выведения лекарственного средства •нарушения детоксикации •истощение системы глутатиона •предшествующая лекарственная терапия •употребление алкоголя •курение •трофологический статус •фоновое системное заболевание

Табл. 3

Клинико-морфологические формы (фенотипы) лекарственного поражения печени (по A. Ortega – Alonso с соавт. 2016)

Фенотипы ЛПП	Лекарственные препараты
Острое гепатоцеллюлярное повреждение	Изониазид, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды
Аутоиммуноподобный гепатит	Нитрофурантоин, миноциклин, ипилимумаб
«Чистый» холестаз	Анаболические стероиды, эстрогены
Холестатический гепатит	Фенитоин, амоксициллин – клавулат, фторхинолоны, макролиды, азитромицин
Гранулематозный гепатит	Изониазид, интерферон, фенитоин, аллопуринол
Хронический гепатит	Диклофенак, метилдопа, бентазипам
Макровезикулярный стеатоз	Тетрациклины, стероиды, препараты золота, 5 – флюороурацил, метотрексат, тамоксифен
Микровезикулярный стеатоз	Вальпроевая кислота, тетрациклин, зидовудин
Неалкогольный жировой гепатоз	Тамоксифен, амиодарон
Синдром исчезающих желчных протоков	Амоксициллин клавулат, сульфаниламиды
Фиброз/цирроз	Изониазид, метотрексат, метилдофа, папаверин

острое течение, а сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией обуславливает тяжелое повреждение печени и высокую смертность (0,7-1,3 случая на 100 тыс. пациентов).

При холестатическом или смешанном типе пора-

жения положительная динамика может отсутствовать в течение 4 недель. Биохимические сдвиги, существующие более длительное время, позволяют предположить наличие сопутствующего заболевания печени или иную этиологию имеющихсся нару-

шений (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз и т.д.) [2].

Степени тяжести ЛПП представлены в таблице 5 (исследование DILIN – Drug-Induced Liver Injury Network) [23].

Клинические проявления лекарственных поражений печени

Диапазон клинических проявлений ЛПП разнообразен: от небольшого повышения уровня аминотрансфераз, не сопровождающегося клинической симптоматикой, до молниеносных гепатитов и развития циррозов. Изменения показателей ферментов могут свидетельствовать о гепатоцеллюлярном повреждении печени при повышении уровня аминотрансфераз в качестве преобладающего симптома или о холестатическом повреждении при повышении уровня ЩФ с гипербилирубинемией или без нее.

Клинические проявления ЛПП, как правило, неспецифичны. Длительность латентного периода острого ЛПП может варьировать от нескольких дней до нескольких месяцев. Тяжесть течения варьирует от бессимптомного до тяжелого, с развитием печеночной недостаточности. У большинства пациентов с острым ЛПП нет значимых клинических симптомов, но повышены уровни биохимических показателей, включая сывороточный уровень АЛТ, АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы и гамма – глютамилтранспептидазы и др.

К общим симптомам относятся: тошнота, потеря аппетита, абдоминальный дискомфорт, к печеночным симптомам — желтуха, кожный зуд, печеночные знаки, кровоточивость. Иммуноаллергические реакции включают миалгии, артралгии, конъюнктивит, ринит, кожную сыпь, лимфаденопатию, лейкоцитоз, лейкопению, эозинофилию [24].

У некоторых пациентов могут наблюдаться такие симптомы, как слабость, снижение аппетита, отвращение к жирной пище, дискомфорт и боль в эпигастрии и правом подреберье. При развитии значительного холестаза может присутствовать желтуха, обесцвеченный кал и кожный зуд.

Критерии диагностики лекарственных поражений печени

Диагностика ЛПП в большинстве случаев затруднительна, особенно у пациентов, которые имеют диффузные заболевания печени [25]. Наличие этого факта требует от врача необходимости тщательного сбора анамнеза пациента, хорошей ориентации в клинических и морфологических проявлениях ЛПП. При постановке диагноза ЛПП необходимо учитывать основные этапы:

- тщательный сбор анамнеза заболевания пациента: выяснение принимаемых им ЛП, их химического строения, фармакокинетики; оценивается длительность и доза принимаемых ЛП; выясняется

возможность их приема пациентом в прошлом;

- оценка временной связи выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих ЛПП, с приемом лекарственного препарата;

- оценка динамики выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих ЛПП, с отменой лекарственного препарата;

- исключение других возможных причин повреждения печени (вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, механическая желтуха, первичный склерозирующий холангит, гранулематозы);

- тщательная оценка состояния больного после повторного (случайного) приема препарата;

- оценка морфологического исследования печеночного биоптата имеет ограниченное значение в дифференциальной диагностике ЛПП, так как имеется широкий спектр гистологических изменений, возникающих под влиянием лекарств, схожих с повреждением печени другой этиологии [26].

В настоящее время диагноз ЛПП является диагнозом исключения, требующим, во-первых, подтверждения наличия повреждения печени; во-вторых, исключения другой этиологии повреждения печени, и, наконец, установления причинно-следственной связи между приемом препарата и возникновением ЛПП.

Диагностика ЛПП включает следующие позиции:

- оценка интервала между началом приема ЛС и развитием поражения печени;

- клинические симптомы;

- длительность и течение периода восстановления;

- оценка конкретных факторов риска;

- исключение других причин поражения печени;

- учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС.

Факты, которые следует выяснить при сборе анамнеза и физикальном обследовании, суммированы в таблице 6.

Лабораторные данные. Диагностика ЛПП базируется в первую очередь на лабораторных исследованиях.

Методы визуализации при ЛПП в основном направлены на дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, в первую очередь — механической желтухой и инфильтративными процессами при холестатическом типе ЛПП. Соответственно, ультразвуковое исследование брюшной полости является процедурой 1-й линии [27].

Не существует однозначных тестов, позволяющих подтвердить лекарственный генез поражения, поэтому крайне важна оценка причинно-следственных связей между ЛС и фактом повреждения печени. Осведомленность о гепатотоксическом действии ЛС и связанном с ним фенотипическом образце полезна при постановке диагноза ЛПП. База LiverTox1 дает всестороннюю характеристику из-

Типы лекарственных поражений печени

Синдром	АЛТ	ЩФ	АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный тип поражения	> 2	Норма	> 5
Холестатический тип поражения	Норма	> 2	< 2
Смешанный тип поражения	> 2	> 2	2-5

Табл. 5.

Степени тяжести ЛПП

Степень	Критерии диагностики
Легкая	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина <42 мкмоль/л и МНО <1,5
Умеренная	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина >42 мкмоль/л и МНО >1,5
Умеренно тяжелая	Повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина или МНО, госпитализация в связи с ЛИП (продление существовавшей госпитализации из-за ЛИП)
Тяжелая	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, уровень общего билирубина >42 мкмоль/л и есть одно из следующего: •печеночная недостаточность (МНО >1,5, асцит или энцефалопатия); •отказ другого органа вследствие ЛПП (почек или легких)
Фатальная или трансплантация	Смерть или трансплантация печени

Табл. 6

Разделы истории болезни пациентов с предполагаемым диагнозом ЛПП

Анамнестические данные	<p>Возраст, пол, этническая принадлежность</p> <p>Подробное течение заболевания</p> <p>Прием ЛС (БАД, лекарственных трав), длительность, дозы, даты начала и окончания приема; прием данных ЛС ранее; наличие ранее побочных реакций / толерантности к ЛС</p> <p>Предшествующие медицинские манипуляции (переливание крови, инъекции и инфузии)</p> <p>Наследственность</p> <p>Аллергологический анамнез</p> <p>Наличие и течение других заболеваний печени</p> <p>Сопутствующие заболевания и состояния (хронические и острые заболевания, беременность)</p> <p>Употребление алкоголя, других потенциально вредных веществ (частота, длительность, дозы)</p>
Жалобы	<p>Утомляемость и слабость, повышение температуры тела, отсутствие аппетита, потеря массы тела, тошнота, рвота, абдоминальная боль, зуд, кожная сыпь, желтуха (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи), кровотечения</p>
Объективные данные	<p>Общее состояние, уровень сознания, лихорадка, изменения кожных покровов и слизистых (сыпь, расчесы, желтуха), размеры печени и селезенки (спленомегалия не характерна для ЛПП), болезненность при пальпации живота, асцит, отеки, геморрагии, симптомы хронических заболеваний печени (телеангиоэктазии, ксантелазмы и др.), симптомы заболеваний других органов</p>

вестных лекарств и БАД, описывая типичные схемы их применения и побочные действия. Для этиологической применяются: Шкала RUCAM (1989-1993, 2016); шкала Мария и Викторино (Maria & Victorino, M&V, 1997); шкала, предложенная на японской гастроэнтерологической неделе Digestive Disease Week (DDW-J, 2004), или ТКК-шкала (по имени авторов Takikawa—Takamori—Kumagi); метод группы DILIN [3-6].

На данный момент разработан ряд методов оценки причинно-следственной связи, специфичных для ЛПП (общие шкалы, алгоритмы и мнения экспертов). Оценка, в первую очередь, зависит от уровня значимости каждого критерия. Валидность метода

может варьироваться в результате различий приоритетов параметров. В табл. 7 описаны три основные, используемые в настоящее время шкалы.

Для определения причинно-следственной связи между приемом лекарственного препарата и возникновением ЛПП Американским колледжем гастроэнтерологии была предложена шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method). 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 ЛПП. Хотя впоследствии

Шкалы оценки причинно-следственной связи для ЛПП

Шкала	Описание	Комментарии
CIOMS-RUCAM (CIOMS Council for the International Organization of Medical Sciences – Совет Международной организации медицинских наук)	Создана в 1989 г., RUCAM опубликован в 1993 г. Баллы присваиваются каждой ключевой функции, которые включают хронологию, факторы риска, сопутствующее употребление лекарств, другую этиологию, гепатотоксический потенциал препарата и реакцию на повторное введение. Общий балл отражает вероятность причинно-следственной связи. Выделяет 5 степеней вероятности: определенную, весьма вероятную, вероятную, возможную, маловероятную	Чувствительность – 86%, специфичность – 89%. Низкая достоверность; внутриэкспертная и межэкспертная достоверность – 0,54 и 0,45, соответственно.
M&V (Maria & Victorino System of Causality Assessment in Drug Induced Liver Injury – система оценки причинно-следственных связей Марии и Викторино при медикаментозном повреждении печени)	Разработана в 1997 г. Упоминается как шкала CDS (клинико-диагностическая шкала) или M&V. Актуальность подтверждена с использованием реальных и имитированных случаев и сопоставлена с классификацией трех внешних экспертов. Выделяет 5 степеней вероятности: определенную, весьма вероятную, вероятную, возможную, маловероятную	Совпадение между шкалой и мнением экспертов – 84%. Оценка присваивается только при «положительном повторном вызове». Лекарствам, присутствующим на рынке более 5 лет и не имеющим документально подтвержденного потенциала гепатотоксичности, присваиваются более низкие баллы. Плохая эффективность для препарата с длительным латентным периодом
JDDW (Japan Digestive Disease Week – неделя заболеваний пищеварительной системы в Японии)	Предложена в Японии. Выведена по шкале CIOMS. Оценивает модификации хронологических критериев, сопутствующее употребление лекарств и внепеченочные проявления. Использует тест стимуляции лимфоцитов лекарственными препаратами in vitro. Выделяет 3 степени вероятности: определенную, вероятную и маловероятную	Ограниченный доступ и отсутствие стандартизации ограничивают использование. Превосходит CIOMS и M&V.

было предложено несколько других методов оценки. Однако, практика доказала, что RUCAM остается наиболее рациональным, всеобъемлющим и удобным методом с относительно высокой точностью диагностики ЛПП [http://livertox.nlm.nih.gov/rucam.html]. RUCAM постоянно дорабатывается, и отдельные ее элементы неоднократно пересматривались. Последнее обновление было произведено в 2016 г.

RUCAM присваивает баллы клиническим, биохимическим, серологическим и рентгенологическим признакам поражения печени, которые дают общую оценку вероятности того, что повреждение печени вызвано конкретным ЛС. Однако, по мнению экспертов, в настоящее время системы оценки, включающие RUCAM, не должны использоваться в качестве единственного изолированного диагностического инструмента. Причиной является их недостаточная надежность при экспертном тестировании и отсутствие надежной валидации, но клиницисты могут их использовать в качестве диагностической основы для исключения конкурирующих этиологий при оценке состояния пациента с подозрением на ЛПП.

Шкала RUCAM имеет следующие преимущества:

- на нее не влияет возраст, пол или раса пациента;
- выбранные параметры являются всеобъемлющими, относительно рациональными и объективными, а система полуколичественного анализа основана на конкретных вопросах и может быть применена не только врачами-гепатологами;
- метод подходит для оценки различных типов ЛПП.

Для подсчета шкалы RUCAM необходимы следующие данные:

- история приема лекарственного средства, в особенности, интервал с момента начала приема лекарственного препарата до появления ЛПП;
- длительность и динамика биохимических показателей ЛПП;
- факторы риска ЛПП;
- прием сопутствующих лекарственных препаратов;
- другие этиологические причины поражения печени: алкогольная, неалкогольная, аутоиммунная, вирусная и др.;
- гепатотоксичный потенциал подозреваемого лекарственного препарата;
- реакция на повторный прием подозреваемого препарата.

Особо подчеркивается, что предполагаемое повторное применение должно быть запрещено, при наличии высокого риска развития тяжелого повреждения печени.

Таким образом, согласно шкалы RUCAM, причинно-следственная связь между лекарственным препаратом и повреждением печени оценивается по результатам суммации баллов, оценивающих каждый признак оценки, классифицируется на пять классов:

- более 9 баллов – высокая вероятность ЛПП;
- 6-8 баллов – вероятное ЛПП;
- 3-5 баллов – возможное ЛПП;
- 1-2 балла – маловероятное ЛПП;
- 0 балла – ЛПП исключено.

Шкала RUCAM рекомендуется Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) для применения в клинической практике. При этом отмечается, что если в поражении печени подозреваются несколько препаратов, то шкалу RUCAM необходимо применять к каждому препарату отдельно. Если это невозможно (например, при назначении комбинации противотуберкулезных средств или при проведении полихимиотерапии все препараты могут быть причастны к развитию ЛПП), следует прибегать к мнению специалистов и ранжировать вероятность различных ЛС как причины ЛПП на основании фенотипа поражения и сопоставления с данными литературы [23].

Полезным ресурсом, подробно описывающим гепатотоксичность отдельных ЛС, также является сайт LiverTox® (<https://livertox.nih.gov>). Существуют и другие диагностические шкалы, такие как NADRPS (Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale) и M&V (Maria and Victorino), однако по своей чувствительности и специфичности они уступают шкале CIOMS/RUCAM.

Некоторые авторы для ранней диагностики рекомендуют применять следующие критерии, указывающие на лекарственный характер повреждения печени:

- 1) начало приема нового препарата за 3 мес. до появления признаков поражения печени;
- 2) кожные высыпания и/или эозинофилия;
- 3) смешанный тип повреждения печени (гепатоцеллюлярный + холестатический);
- 4) холестаза в отсутствие изменений билиарного дерева по данным методов визуализации;
- 5) острый или хронический гепатит в отсутствие спектра аутоантител и гипергаммаглобулинемии.

Поскольку, период возникновения ЛПП сильно варьирует, а также отсутствуют специфические биомаркеры ЛПП, очень важен тщательный сбор анамнеза заболевания и выявление других причин повреждения печени. При существовании нескольких возможных этиологических факторов повреждения печени, важно, но порой очень трудно определить точную причину повреждения печени.

Заключение

Современная клиническая практика основана на сочетании тщательного изучения анамнеза факторов риска, времени приема лекарственных препаратов и биологически активных добавок, на анализе лабораторно-инструментальных исследований. Это подтверждается международными критериями метода оценки причинно-следственных связей при ЛПП – Rousell Uclaf Causality Assessment Method (шкала RUCAM), который считается одним из основных диагностических алгоритмов при ЛПП.

Литература

1. Шелихова Е.О., Клярцкая И.А., Максимова Е.В. Лекарственно-индуцированное поражение печени: новые возможности диагностики //

Крымский терапевтический журнал. 2020. № 2. С. 63-68.

2. Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарственные повреждения печени: диагноз исключения. Терапевтический архив. 2023; 95 (8): 611-620. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202329

3. Буевров, А.О. Лекарственные поражения печени: проблема, не теряющая актуальности // Доктор.Ру. – 2016. – № 2(119). – С. 57-64.

4. Nourreddin N, Kaplowitz N. Overview of mechanisms of drug-induced liver injury (DILI) and key challenges in DILI research. In: Willifly, Chen M, editors. Drug-induced liver toxicity. methods in pharmacology and toxicology. Humana Press; 2018. p. 3-18

5. Dara L, Liu Z-X, Kaplowitz N. Pathogenesis of idiosyncratic drug induced liver injury. In: Muriel P, editor. Liver pathophysiology. Elsevier; 2017. p. 87-100

6. Клярцкая И.А., Максимова Е.В., Шелихова Е.О. и соавт. Диагностика и тактика ведения пациентов с лекарственными поражениями печени: клинические рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологов Крымский терапевтический журнал. 2016. № 1 (28). С. 5-11.

7. Fontana RJ, Bjornsson ES, Reddy R, Andrade RJ. The Evolving Profile of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(8):2088-99. DOI:10.1016/j.cgh.2022.12.040

8. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. Front Pharmacol 2014;4:177

9. Клярцкая И.А., Максимова Е.В. современный взгляд на проблему лекарственных поражений печени // Новости медицины и фармации. 2011. № 4 (382). С. 30-35.

10. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury Journal of Hepatology 2019 vol. 70 j 1222-1261

11. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2021;116(5):878-98. DOI:10.14309/ajg.0000000000001259

12. Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. Hepatol Commun. 2020;4(5):631-45. DOI:10.1002/hep4.1503

13. Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, 2020. DOI:10.56759/ojs8296

14. Пивакин В.Т., Барановский А.Ю., Райсгелсон К.А. и соавт. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (1): 101-131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>

15. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019; 70 (6): 1222-61. DOI:10.1016/j.jhep.2019.02.014.

16. Полунина Т.Е. Лекарственные повреждения печени. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 7 (1): 7-12.

17. Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. Therap Adv Gastroenterol. 2023;16:1-13. DOI:10.1177/17562848231163410.

18. Andrade R, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Garcia-Cortes M, Lucena MI. Hepatic damage by natural remedies. Semin Liver Dis 2018;38:021-40

19. Hoofnagle JH, Bjornsson E. Drug-induced liver injury – Types and phenotypes. N Engl J Med. 2019; 381 (3): 264-73. DOI:10.1056/NEJMra1816149.

20. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana RJ, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. Gastroenterology 2015; 148: 1340-1352.

21. Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. Int Mol Sci. 2016; 17 (5): 714

22. Cornberg M, Tacke F, Karlsen T. The European Association for the Study of the Liver: Clinical Practice Guidelines of the European Association for the Study of the Liver – advancing methodology but preserving practicability. J Hepatol 2018; 70:5-7

23. 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.

24. Alempijevic, T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? / T. Alempijevic, S. Zec // World J Hepatol. – 2017. – Vol. 9 (10). – P. 491-502.

25. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. Int J Mol Sci. 2016; 17 (1):14.

26. Yang H, Gao D, Xu Y, et al. Comparison of different liver test thresholds for drug-induced liver injury: updated RUCAM versus other methods. Front Pharmacol. 2019; 10: 816. DOI:10.3389/fphar.2019.00816

27. Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A Revised Electronic Version of RUCAM for the Diagnosis of DILI. Hepatology. 2022; 76(1):18-31. DOI:10.1002/hep.32327

Анафилактический шок как мультидисциплинарная проблема. Обновленные клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

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

Anaphylactic shock as a multidisciplinary problem. Updated clinical recommendations of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists and the All-Russian Public Organization Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists

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

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

Ключевые слова: анафилактический шок, анафилаксия, диагностика, лечение

Крючков Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, булеварь Ленина 5/7, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

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

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

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

Крючков Дмитрий Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, г. Симферополь, булеварь Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, e-mail: dmitri.kryuchkov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2321-0740>

Романенко Инесса Геннадьевна – д.мед.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, г. Симферополь, булеварь Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, e-mail: Romanenko-inessa@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3678-7290>

Джерелей Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, e-mail: andru2605@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4427-7904>

Анафилактический шок как мультидисциплинарная проблема. Обновленные клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

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

В своей клинической практике встретить анафилактический шок, как наиболее тяжелый клинический вариант анафилаксии, может врач практически любой специальности. В опубликованном в 2023 году проекте второго пересмотра клинических рекомендаций по диагностике и лечению анафилактического шока представлены современные данные по этой мультидисциплинарной клинической проблеме. Ведущим этиологическим фактором являются лекарственные препараты, реже анафилактический шок может возникать в ответ на употребление пищевых продуктов, укусы перепончатокрылых насекомых.

Ведущим клиническим синдромом анафилактического шока, в отличие от других проявлений анафилаксии, является развитие выраженных гемодинамических нарушений в течение нескольких минут, до 1-2 часов после воздействия этиологического фактора. В зависимости от степени тяжести нарушений гемодинамики выделяют четыре степени анафилактического шока. В зависимости от преобладающей клинической симптоматики выделяют типичный вариант – с развитием гемодинамических нарушений в сочетании с кожными проявлениями и бронхоспазмом, а также гемодинамический, асфиксический, абдоминальный и церебральный варианты течения анафилактического шока.

При диагностике анафилактического шока или анафилаксии показана экстренная госпитализация в отделение интенсивной терапии и реанимации не менее чем на 24 часа. Необходимо обеспечить ингаляцию кислорода через лицевую маску. Для купирования анафилаксии рекомендуется внутримышечное введение эпинефрина в переднебоковую поверхность верхней трети бедра, возможно даже через одежду. Внутривенное введение эпинефрина допустимо при наличии венозного доступа обученным персоналом с опытом введения и титрования вазопрессоров и под контролем показателей сердечной деятельности. После введения эпинефрина всем пациентам рекомендуется с целью коррекции развивающейся гиповолемии внутривенное введение кристаллоидных растворов. С целью снижения риска пролонгированной фазы респираторных явлений после введения эпинефрина рекомендуется системное использование кортикостероидов. После стабилизации уровня АД пациентам с кожными проявлениями анафилаксии рекомендуется использование антигистаминных препаратов.

Ключевые слова: анафилактический шок, анафилаксия, диагностика, лечение.

Abstract

Anaphylactic shock as a multidisciplinary problem. Updated clinical recommendations of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists and the All-Russian Public Organization Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists

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

In his clinical practice, anaphylactic shock, as the most severe clinical variant of anaphylaxis, can be encountered by a doctor of almost any specialty. The draft of the second revision of the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of anaphylactic shock, published in 2023, presents up-to-date data on this multidisciplinary clinical problem. The leading etiological factor is drugs, less often anaphylactic shock can occur in response to food consumption, hymenopteran insect bites

The leading clinical syndrome of anaphylactic shock, unlike other manifestations of anaphylaxis, is the development of pronounced hemodynamic disorders within a few minutes, up to 1-2 hours after exposure to an etiological factor. Depending on the severity of hemodynamic disorders, four degrees of anaphylactic shock are distinguished. Depending on the prevailing clinical symptoms, a typical variant is distinguished – with the development of hemodynamic disorders in combination with skin manifestations and bronchospasm, as well as hemodynamic, asphyxic, abdominal and cerebral variants of the course of anaphylactic shock.

In the diagnosis of anaphylactic shock or anaphylaxis, emergency hospitalization in the intensive care unit is indicated for at least 24 hours. It is necessary to provide oxygen inhalation through a face mask. To relieve anaphylaxis, intramuscular injection of epinephrine into the anterolateral surface of the upper third of the thigh is recommended, possibly even through clothing. Intravenous administration of epinephrine is permissible in the presence of venous access by trained personnel with experience in the administration and titration of vasopressors and under the control of cardiac activity indicators. After

administration of epinephrine, intravenous administration of crystalloid solutions is recommended for all patients in order to correct developing hypovolemia. In order to reduce the risk of prolonged respiratory events after epinephrine administration, systemic use of corticosteroids is recommended. After blood pressure levels have stabilized, patients with cutaneous manifestations of anaphylaxis are recommended to use antihistamines.

Key words: anaphylactic shock, anaphylaxis, diagnosis, treatment.

В своей клинической практике встретить анафилактический шок, как наиболее тяжелый клинический вариант анафилаксии, может врач практически любой специальности. При этом развивающаяся в результате анафилаксии острая недостаточность кровообращения, приводящая к гипоксии жизненно важных органов, требует четкого знания клинических проявлений анафилактического шока и владения навыками неотложной помощи при этом угрожающем жизни состоянии [1, 2, 3].

В опубликованном в 2023 году проекте второго пересмотра клинических рекомендаций по диагностике и лечению анафилактического шока представлены современные данные по этой мультидисциплинарной клинической проблеме. Разработчиками данного протокола являются Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов» [2].

Ведущим этиологическим фактором являются лекарственные препараты, на долю которых приходится до 46,5% всех случаев анафилактического шока. Реже анафилактический шок может возникать в ответ на употребление пищевых продуктов (до 31%), а также при укусах перепончатокрылых насекомых (до 20%). В ряде случаев причину развития анафилаксии установить не удастся. Из медицинских препаратов и материалов наиболее часто причиной развития анафилактического шока является использование бета-лактамов, антибиотиков, цефалоспоринов, нестероидных противовоспалительных препаратов, анестезирующих средств, рентгенконтрастных йодсодержащих веществ, миорелаксантов, латекса. Важно учитывать, что практически любое лекарственное средство может спровоцировать реакцию гиперчувствительности немедленного типа [2, 3, 4, 5].

Ведущим клиническим синдромом анафилактического шока, в отличие от других проявлений анафилаксии, является развитие выраженных гемодинамических нарушений в течение нескольких минут, до 1-2 часов после воздействия этиологического фактора. В зависимости от степени тяжести нарушений гемодинамики выделяют несколько степеней анафилактического шока. При первой степени гемодинамические нарушения менее выражены. Артериальное давление (АД) на 30-40 мм рт.ст. ниже рабочего уровня, пациент в сознании, может отмечать вялость, или, напротив, быть возбужденным, проявлять беспокойство, страх смерти. Могут наблюдаться кожный зуд, кашель, шум в ушах, го-

ловная боль, боль за грудиной. Кожные покровы гиперемированы, возможны крапивница, ангиоотек, риноконъюнктивит» [2, 3, 6].

При второй степени анафилактического шока, АД до 90-60/40 мм рт.ст., может наблюдаться потеря сознания. Может, также, проявляться беспокойство, чувство страха, ощущение жара, слабость, зуд кожи, симптомы ринита, затруднение глотания, осиплость голоса, головокружение, шум в ушах, парестезии, боли в животе, пояснице, в области сердца, головная боль. При осмотре кожа бледная, иногда синюшная, может наблюдаться крапивница, ангиоотек. При обследовании отмечается одышка, стридорозное дыхание, хрипы в легких, тоны сердца глухие, частота сердечных сокращений повышена, могут выявляться тахикардии. Также может быть рвота, непроизвольное мочеиспускание и дефекация [2, 3].

Третья степень анафилактического шока характеризуется снижением АД до 60-40/0 мм рт.ст., потерей сознания, развитием судорог. При осмотре: цианоз губ, холодный липкий пот, расширение зрачков, тоны сердца глухие, сердечный ритм неправильный, пульс нитевидный. При четвертой степени наблюдается остановка кровообращения и дыхания [2, 3].

При злокачественном течении анафилактического шока наблюдается острое развитие выраженных гемодинамических нарушений, резистентность к интенсивной терапии и наиболее неблагоприятный прогноз. Для типичной формы анафилактического шока характерно острое доброкачественное течение с хорошим эффектом при проведении своевременной адекватной терапии и благоприятным прогнозом. Может также наблюдаться затяжное, рецидивирующее и abortивное течение анафилактического шока [2, 3].

В зависимости от преобладающей клинической симптоматики выделяют типичный вариант – с развитием гемодинамических нарушений в сочетании с кожными проявлениями и бронхоспазмом, а также гемодинамический, асфиксический, абдоминальный и церебральный варианты течения анафилактического шока [2, 3].

При постановке диагноза важно уточнить наличие воздействия вероятного этиологического фактора – лекарственный препарат, пищевой продукт (наиболее часто рыба, морепродукты, яйца, коровье молоко, орехи, арахис), укусы насекомых. Важным также является внезапное развитие типичных симптомов, сопровождающихся снижением АД. Необходимо оценить наличие факторов, повы-

шающих вероятность тяжелого течения анафилактического шока – пожилой возраст, бронхообструктивные и атопические заболевания, сердечно-сосудистая патология, аллергические состояния в прошлом, прием бета-адреноблокаторов и/или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [2, 3, 7].

При наличии клинических признаков анафилактического шока у пациента, находящегося вне лечебного учреждения должна быть вызвана скорая помощь, а пациентам в лечебном учреждении – реанимационная бригада. При развитии анафилактического шока на фоне введения лекарственного средства необходимо немедленно прекратить доступ препарата и обеспечить венозный доступ. При укусах насекомых по возможности удалить жало и наложить венозный жгут на конечность выше укуса. При развитии шока на фоне пищевого аллергена промывать желудок не рекомендуется, так как это требует значительных затрат времени [2, 3, 8].

Пациента надо уложить в положение на спине с повернутой на бок головой. Пациента нельзя поднимать или присаживать, т.к. это может привести к летальному исходу в течение короткого промежутка времени. Исключением являются пациенты с бронхоспазмом или ангиоотеком, которым обеспечивается положение сидя. Если пациент без сознания, необходимо повернуть его голову в сторону и выдвинуть нижнюю челюсть для предупреждения аспирации, при наличии съемных зубных протезов их убрать. При развитии анафилактического шока у беременных рекомендуется пациентку уложить на левом боку с обеспечением проходимости дыхательных путей. Всем пациентам необходимо обеспечить ингаляцию кислорода через лицевую маску [2, 3, 9].

Для купирования анафилактики рекомендуется внутримышечное введение эпинефрина в переднебоковую поверхность верхней трети бедра, возможно даже через одежду. Внутривенное введение эпинефрина допустимо при наличии венозного доступа обученным персоналом с опытом введения и титрования вазопрессоров и под контролем показателей сердечной деятельности. Эпинефрин внутримышечно вводится из расчета 0,01 мг/кг (взрослому – не более 0,5 мг, ребенку 6 и более лет 0,3 мг, до 6 лет не более 0,15 мг). Повторное введение эпинефрина возможно не ранее, чем через пять минут при отсутствии эффекта от первой дозы. При неэффективности трех болюсных введений эпинефрина рекомендуется дальнейшая его инфузия в дозе 0,1-1 мкг/кг/мин при тщательном контроле показателей сердечной деятельности [2, 3, 10].

После введения эпинефрина всем пациентам рекомендуется с целью коррекции развивающейся гиповолемии внутривенное введение кристаллоидных растворов. Рекомендуется использовать 0,9% раствор натрия хлорида или, предпочтительнее, сбалансированный кристаллоидный раствор. Рекомендованная доза кристаллоидных растворов

20 мл/кг массы тела пациента [2, 3, 9].

Всем пациентам после введения эпинефрина рекомендуется, с целью снижения риска продленной фазы респираторных явлений, системное использование кортикостероидов. Дозы для взрослых для внутривенного или внутримышечного введения составляют: метилпреднизолон 50-100 мг, или гидрокортизон 200 мг, преднизолон 60-120 мг, дексаметазон 8-16 мг. Детям – метилпреднизолон 1-2 мг/кг, или гидрокортизон 2-4 мг/кг, преднизолон 1,3-2,6 мг/кг, дексаметазон 0,1-0,4 мг/кг массы тела [2, 3, 9].

После стабилизации уровня АД пациентам с кожными проявлениями анафилаксии рекомендуется использование антигистаминных препаратов. Рекомендуются дозировки: взрослым внутривенно или внутримышечно клемастин 1% – 2 мл, хлоропирамин 2% 1-2 мл. Детям – внутримышечно клемастин 25 мкг/кг в сутки, разделяя на два приема, хлоропирамин 5 мг (0,25 мл) внутривенно или внутримышечно [2, 3, 9, 11].

В дальнейшем всем пациентам с анафилаксией или анафилактическим шоком необходима консультация аллерголога для выявления аллергена, вызвавшего эти клинические состояния и получения рекомендаций по дальнейшему предотвращению контакта с ним. Всем пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом (бронхиальная астма, крапивница, анафилаксия в анамнезе) перед оперативными вмешательствами или рентгенконтрастными исследованиями рекомендуется проведение премедикации с использованием внутривенно или внутримышечно дексаметазона 4-8 мг, или преднизолона 30-60 мг, клемастина 1% – 2 мл или хлоропирамина 2% 1-2 мл. При диагностике анафилактического шока или анафилаксии показана экстренная госпитализация в отделение интенсивной терапии и реанимации не менее, чем на 24 часа [2, 3].

Литература

1. Shaker M, Wallace D, Golden D et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020. doi:10.1016/j.jaci.2020.01.017
2. Анафилактический шок (2-й пересмотр). Клинические рекомендации 2023. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Доступно по: <https://asmr03.rf/assets/manager/Дял%20специалистов/фельдшер/КР%202023%20%20Анафилактический%20шок.pdf>
3. Анафилактический шок. Клинические рекомендации 2020. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Одобрено научно-практическим Советом Минздрава РФ. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>
4. Fischer D, Vander Leeck T, Ellis A, Kim H. Anaphylaxis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2018;14(S2). doi:10.1186/s13223-018-0283-4
5. Есакова Н.В., Памтура А.Н. Пищевая анафилаксия у детей: ретроспективный анализ 53 случаев. *Российский Аллергологический Журнал*. 2013;5:22-27.
6. Незабудкин С.Н., Галустьян А.Н., Погорельчук В.В. и др. Анафилактический шок. Современный взгляд. *Медицина: теория и практика*. 2018; Том 3, №4: 143-150.
7. Worm M, Edenharter G, Rueff F et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*. 2012;67(5):691-698.

doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02795.x

8. Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-1045. doi:10.1111/all.12437

9. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации. Главные редакторы акад. РАН Р.М. Хаитов, проф. Н.П. Пльина. — М., 2019. — С. 52-69.

10. Campbell R. L. et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015;3(1): 76-80.

11. Тактика диагностики и лечения аллергических заболеваний и иммунодефицитов. Практическое руководство. Под редакцией академика РАН Р.М.Хаитова. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2019. С.90-95.

Обзор рекомендаций ESC по артериальной гипертензии 2024: что нового?

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

Review of the 2024 ESC guidelines on arterial hypertension: what is new?

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

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

Ключевые слова: повышенное артериальное давление, гипертония, обзор, рекомендации

Резюме

Обзор рекомендаций esc по артериальной гипертензии 2024: что нового?

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

В конце августа 2024 года были представлены рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению повышенного артериального давления и гипертонии, разработанные целевой группой ESC и одобренные Европейским обществом эндокринологии (ESE) и Европейской организацией по борьбе с инсультом (ESO).

В рекомендациях приведена новая классификация, включающая в себя понятие «повышенного артериального давления», определяемое как АД от 120 до 139 мм рт. ст. для САД и от 70 до 89 мм. рт.ст. для ДАД. По мнению экспертов, выделение данной категории необходимо для более интенсивного лечения лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском.

Предложен подход к лечению гипертонии, основанный на оценке риска, с учетом того, что у пациентов с диабетом, заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, поражением органов-мишеней, семейной гиперхолестеринемией повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний. Для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, не входящих в эту категорию, необходимо пользоваться шкалами SCORE-2 и SCORE 2-OP, определяющих фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые исходы.

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

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

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

Килесса Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: vvkilessa@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

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

Рекомендуется использование трех основных методов измерения АД: офисное, домашнее измерение и суточное мониторирование. Измерение АД вне офиса рекомендуется для диагностических целей, поскольку оно позволяет обнаружить гипертонию «белого халата» и скрытую гипертонию. Измерения в офисе могут использоваться, когда показания вне офиса получить невозможно.

Диагностика АГ основана на интерпретации симптомов, учете влияния факторов риска и сопутствующих заболеваний, а также выборе диагностических тестов для подтверждения клинически предполагаемого диагноза.

Самым важным моментом является то, что целевое систолическое АД (САД) для взрослых, получающих препараты для лечения АД, должно составлять 120-129 мм рт. ст. Можно «отказаться» от этой цели для пациентов, которые не могут переносить этот уровень АД, пациентов с ортостатическими симптомами, пациентов старше 85 лет или страдающих дряхлостью, или пациентов с ограниченной продолжительностью жизни. Для этих пациентов целью является снижение АД «на столько низко, насколько это разумно достижимо».

Впервые представлены рекомендации по использованию почечной денервации для лечения гипертонии. Данный метод может рассматриваться для пациентов с резистентной гипертонией, которые выражают предпочтение проведению данного вмешательства после совместного обсуждения соотношения риска и пользы и многопрофильной оценки.

Ключевые слова: повышенное артериальное давление, гипертония, обзор, рекомендации

Abstract

Review of the 2024 esc guidelines on arterial hypertension: what is new?

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

At the end of August 2024, the European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the treatment of high blood pressure and hypertension were presented, developed by the ESC task force and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organization (ESO).

The guidelines provide a new classification that includes the concept of "high blood pressure," defined as BP from 120 to 139 mm Hg for SBP and from 70 to 89 mm Hg for DBP. According to experts, the allocation of this category is necessary for more intensive treatment of individuals with increased cardiovascular risk.

A risk-based approach to hypertension treatment is proposed, taking into account that patients with diabetes, kidney disease, cardiovascular disease, target organ damage, and familial hypercholesterolemia have an increased risk of cardiovascular disease. To determine the risk of cardiovascular disease in patients not included in this category, it is necessary to use the SCORE-2 and SCORE 2-OP scales, which determine fatal and non-fatal cardiovascular outcomes.

It is recommended to use three main methods of measuring blood pressure: office, home measurement and 24-hour monitoring. Out-of-office BP measurement is recommended for diagnostic purposes as it allows detection hypertension blouse blanche and hidden hypertension. In-office measurements can be used when readings cannot be obtained outside the office.

The diagnosis of AH is based on the interpretation of symptoms, consideration of the influence of risk factors and comorbidities, and the selection of diagnostic tests to confirm the clinically suspected diagnosis.

The most important point is that the target systolic BP (SBP) for adults receiving blood pressure medications should be 120-129 mmHg. This goal may be «waived» for patients who cannot tolerate this BP level, patients with orthostatic symptoms, patients over 85 years of age or with frailty, or patients with limited life expectancy. For these patients, the goal is to lower BP «as low as reasonably achievable.»

The treatment remains step-by-step. ACE inhibitors, ARBs, diuretics, and dihydropyridine CCBs are recommended as first-line drugs. For most patients with hypertension, initiation of therapy with low-dose dual combination therapy of an ACE inhibitor or ARB/CCB/diuretic is recommended. If therapy is ineffective after 1-3 months, switch to low-dose triple combination therapy with ACE inhibitors or ARBs/CCBs/diuretics. If inefficient, the maximally tolerated triple combination therapy of ACE inhibitors or ARBs/CCBs/diuretics is prescribed. Beta blockers can be prescribed at any stage if there are indications for their use. In case of resistant arterial hypertension, reserve drugs are added.

For the first time, recommendations for the use of renal denervation for the treatment of hypertension are presented. This approach may be considered for patients with resistant hypertension who express a preference for this intervention after a collaborative discussion of the risk-benefit ratio and multidisciplinary assessment.

Key words: high blood pressure, hypertension, review, recommendations

С 30 августа по 2 сентября 2024 года в Лондоне прошел очередной европейский конгресс кардиологов, на котором были представлены обновленные рекомендации по ведению пациентов с повышенным артериальным давлением и гипертензией «2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension», разработанные целевой группой Европейского общества кардиологов (ESC) и одобренные Европейским обществом эндокринологии (ESE) и Европейской организацией по борьбе с инсультом (ESO) [1].

В руководстве отмечено, что повышение артериального давления и гипертензия – это по-прежнему ведущие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда и инсульт), затрагивающие более 45% населения Европы. Изменения названия рекомендаций основано на доказательствах, что риск сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных артериальным давлением, определяется по шкале непрерывного воздействия, а не по бинарной шкале нормотензии и гипертензии [1, 2].

В рекомендациях сохраняется предыдущее определение гипертензии (ESC, 2018), как повышение АД > 140/90 мм. рт. ст, но при этом внесены изменения в классификацию, которая включает в себя также: «не повышенное АД» < 120/70 мм.рт.ст и «повышенное АД», определяемое как АД от 120 до 139 мм рт. ст. для САД и от 70 до 89 мм.рт.ст. для ДАД. По мнению экспертов, выделение данной категории необходимо для более интенсивного лечения лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском [1, 2].

Сделан акцент на использовании трех способов измерения АД (офисное, домашнее измерение и амбулаторный мониторинг АД (СМАД)) [3, 4, 5] (табл 1).

При измерении офисного АД подчеркивается, что его должны производить врачи различных специальностей (общей врачебной практики, терапевты, кардиологи и др.). Также обязательно мониторировать АД в домашних условиях, так как данный метод расширяет возможности для постановки диагноза, выявления особых форм АГ, долгосрочного контроля. У пациентов с фибрилляцией предсердий следует использовать ручные измерители АД, поскольку большинство автоматических приборов не прошли валидацию для измерения АД у данной категории.

Важные изменения в новом документе произошли в оценке сердечно-сосудистого риска по сравнению с предыдущими рекомендациями.

Для определения риска рекомендуется использовать шкалы SCORE2, SCORE2-OP [1, 6, 7, 8, 14]:

При лечении повышенного АД рекомендуется использовать подход, который основан на оценке риска, при этом лица с умеренной или тяжелой ХБП, установленным сердечно-сосудистым заболеванием, поражением органов мишеней, сахарным диабетом или семейной гиперхолестеринемией счита-

ются группой повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (I B);

SCORE2 рекомендуется для оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц в возрасте 40-69 лет с повышенным АД, которые еще не считаются группой повышенного риска из-за умеренной или тяжелой ХБП, установленного сердечно-сосудистого заболевания, поражения органов мишеней, сахарного диабета или семейной гиперхолестеринемии (I B);

SCORE2-OP рекомендуется для оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц в возрасте > 70 лет которые еще не считаются группой повышенного риска из-за умеренной или тяжелой ХБП, установленного сердечно-сосудистого заболевания, поражения органов мишеней, сахарного диабета или семейной гиперхолестеринемии (I B);

Рекомендуется, независимо от возраста, лиц с повышенным АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE 2 или SCORE2-OP > 10% рассматривать как группу повышенного риска развития ССЗ для целей риск-ориентированного лечения повышенного АД (I B);

Для оценки риска ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с повышенным АД следует учитывать SCORE 2-диабет, особенно если им меньше 60 лет (IIa B).

Для новых случаев выявления АГ рекомендуется использовать следующие подходы: систематический или оппортунистический скрининг. Систематический скрининг относится к любому процессу, при котором людей идентифицируют и приглашают в медицинское учреждение исключительно для измерения АД и определения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оппортунистический скрининг относится к измерению АД, когда пациент посещает медицинское учреждение по любой причине, например, для планового осмотра или лечения острого или хронического заболевания. Необходимо измерять АД не реже одного раза в 3 года в случае не повышенного АД и низкого – умеренного риска ССЗ (т. е. лиц в возрасте < 40 лет). Более частые проверки АД (т. е. ежегодно) следует рассматривать для лиц в возрасте 40 лет и старше и лиц с повышенным АД, не имеющих в настоящее время показаний для медикаментозного лечения [1].

Для подтверждения диагноза гипертензии предлагается использовать следующий подход:

У лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, у которых АД составляет 120-139/70-89 мм рт. ст., рекомендуется измерять АД вне офиса с помощью ДМАД и/или СМАД или, если это технически нецелесообразно, то путем повторных измерений АД в офисе более чем за один визит (I B);

Если АД в кабинете скрининга составляет 140-

159/90-99 мм рт. ст., рекомендуется диагностировать гипертонию на основе измерения АД вне офиса с помощью ДМАД и/или СМАД. Если эти измерения технически или экономически нецелесообразны, то диагноз может быть поставлен на основе повторных офисных измерений АД более чем за один визит (I B);

Если АД в офисе $\geq 160/100$ мм рт. ст., рекомендуется как можно скорее подтвердить АД 160-179/100-109 мм рт. ст. (например, в течение 1 месяца), предпочтительно путем ДМАД или амбулаторно; при АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. исключить неотложное состояние (I C) [1, 9].

Диагностика АГ основана на интерпретации симптомов, учете влияния факторов риска и сопутствующих заболеваний, а также выборе диагностических тестов для подтверждения клинически предполагаемого диагноза. ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется всем пациентам с гипертонией (I B); эхокардиография рекомендуется пациентам с гипертонией и отклонениями на ЭКГ, а также признаками или симптомами заболеваний сердца (I B); эхокардиографию можно рассматривать у пациентов с повышенным АД, если это влияет на тактику лечения (IIbB); ультразвуковое исследование сонных или бедренных артерий для обнаружения бляшек может быть рассмотрено у пациентов с повышенным АД или гипертонией, если это может изменить тактику лечения пациента (IIbB); измерение скорости пульсовой волны может быть рассмотрено у пациентов с повышенным АД или гипертонией, когда это может привести к изменению тактики ведения пациента (IIbB); фундоскопия глазного дна рекомендуется при АД $>180/110$ мм рт. ст., злокачественной гипертонии, у пациентов с сахарным диабетом (I C); фундоскопия для выявления гипертонической ретинопатии может рассматриваться у пациентов с повышенным АД или гипертонией (IIb B); генетическое тестирование следует рассматривать в специализированных центрах для пациентов с подозрением на редкие моногенные причины вторичной гипертонии или для пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой (IIa B); рутинное генетическое тестирование на гипертонизию не рекомендуется (III C) [1, 10, 11, 12, 13].

Рекомендации по инициированию лечения артериальной гипертонии представлены в табл 2.

В новых рекомендациях подчеркивается, что конечной целью профилактики и лечения повышенного АД и гипертонии является снижение ССЗ, улучшение качества жизни и предотвращение преждевременной смерти. Важно отметить, что, помимо АД, необходимо комплексно рассматривать коррекцию других факторов риска ССЗ (например, курение, нарушение углеводного обмена, дислипидемии), с учетом Руководства ESC 2021 года по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике [1, 14].

Новым подходом в рекомендациях 2024 года является то, что целевое систолическое АД (САД) для

взрослых, получающих препараты для лечения АД, должно составлять 120-129 мм рт. ст. Можно «отказаться» от этой цели для пациентов, которые не могут переносить данный уровень АД, пациентов с ортостатическими симптомами, пациентов старше 85 лет или страдающих дряхлостью, или пациентов с ограниченной продолжительностью жизни. Для этих пациентов целью является снижение АД «настолько низко, насколько это разумно достижимо» (принцип ALARA) [1, 15].

В случаях, когда систолическое АД во время лечения находится на уровне или ниже целевого значения (120-129 мм рт. ст.), но при этом диастолическое АД не достигает целевого значения (≥ 80 мм рт. ст.), усиление терапии, снижающей АД, для достижения диастолического АД во время лечения 70-79 мм рт. ст. может рассматриваться как снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Пациентам с повышенным АД и низким/средним риском ССЗ рекомендуется старт терапии с модификации образа жизни:

- Ограничение натрия примерно до 2 г в сутки, что эквивалентно примерно 5 г соли (хлорида натрия) в день или примерно чайной ложке или меньше (I A);
- Аэробные упражнения средней интенсивности ≥ 150 мин/неделю (≥ 30 мин, 5-7 дней/неделю) или, в качестве альтернативы, 75 мин аэробных упражнений высокой интенсивности в неделю в течение 3 дней, которые следует дополнять динамическими или изометрическими силовыми тренировками низкой или средней интенсивности (2-3 раза/неделю) для снижения риска АД и ССЗ (I A);
- Стремление к стабильному и здоровому ИМТ (20-25 кг/м²) и окружности талии (<94 см у мужчин и <80 см у женщин) для снижения риска АД и ССЗ (I A);
- Придерживание здоровой и сбалансированной диеты, такой как средиземноморская или DASH-диета, для снижения риска АД и ССЗ (I A);
- Мужчинам и женщинам рекомендуется употреблять меньше алкоголя, чем верхний предел, который составляет около 100 г/неделю чистого алкоголя. Предпочтительно избегать употребления алкоголя для достижения наилучших результатов для здоровья (I B);
- Рекомендуется ограничить потребление свободного сахара, в частности, подслащенных сахаром напитков, до максимум 10% от потребляемой энергии. Также рекомендуется отказаться от употребления сахарных напитков, таких как безалкогольные напитки и фруктовые соки, начиная с молодого возраста (I B);
- Рекомендуется прекратить курение табака, начать поддерживающий уход и обратиться к программам по прекращению курения, поскольку употребление табака сильно и независимо вызывает ССЗ, и смертность от всех причин (I A);
- У пациентов с гипертонией без умеренной или

Сравнение офисного, домашнего и амбулаторного измерения АД для выявления повышенного артериального давления и гипертонии

	Офисное АД, мм.рт.ст	Домашнее АД, мм.рт.ст	Дневное давление при СМАД мм.рт.ст	24-часовое АД при СМАД мм.рт.ст	Ночное АД при СМАД, мм.рт.ст
Не повышенное АД	<120/70	<120/70	<120/70	<115/65	<110/60
Повышенное АД	120/70- < 140/90	120/70- < 135/85	120/70- < 135/85	115/65- < 130/80	110/60- < 120/70
Артериальная гипертензия	≥140/90	≥135/85	≥135/85	≥130/80	≥120/70

Табл. 2

Рекомендации по началу лечения, направленного на снижение артериального давления

Рекомендация	Класс	Уровень
У взрослых с повышенным АД и низким/средним риском ССЗ (<10% за 10 лет) рекомендуется снижение АД с помощью мер по изменению образа жизни, что может снизить риск ССЗ.	I	B
У взрослых с повышенным АД и достаточно высоким риском ССЗ после 3 месяцев вмешательства в образ жизни рекомендуется снижение АД с помощью фармакологического лечения для тех, у кого подтверждено АД ≥ 130/80 мм рт. ст., чтобы снизить риск ССЗ.	I	A
Если у пациента диагностирована подтвержденная гипертония (устойчивое АД более 140/90 мм. рт.ст., рекомендуется начать медикаментозную терапию, независимо от ССР, которое должно состоять из одновременного сочетания модификации образа жизни и фармакологической терапии.	I	B
Рекомендуется поддерживать лечение препаратами, снижающими АД в течение всей жизни, даже после 85 лет, если оно хорошо переносится	I	B
Поскольку польза от снижения исходов сердечно-сосудистых заболеваний в этих условиях неопределенная, и отмечая, что рекомендуется тщательный мониторинг переносимости лечения, лечение, снижающее АД, следует рассматривать только от ≥140/90 мм рт. ст. среди лиц, соответствующих следующим критериям: симптоматическая ортостатическая гипотензия до лечения, возраст ≥85 лет, клинически значимая умеренная или тяжелая слабость и/или ограниченная прогнозируемая продолжительность жизни (<3 лет)	IIa	B

тяжелой ХБП и с высоким ежедневным потреблением натрия следует рассмотреть увеличение потребления калия на 0,5-1,0 г/день, например, путем замены натрия на соль, обогащенную калием (содержащую 75% хлорида натрия и 25% хлорида калия) или с помощью диет, богатых фруктами и овощами (IIaA);

- У пациентов с ХБП или принимающих калийсберегающие препараты, такие как некоторые диуретики, ингибиторы АПФ, БРА или спиронолактон, следует рассмотреть возможность мониторинга уровня калия в сыворотке, если содержание калия в пище увеличивается (IIaC).

Модификация образа жизни рекомендуется в течение 3 месяцев. Если нет эффекта, то следует начать медикаментозную терапию [1, 14].

При назначении фармакологической терапии сохраняют свои позиции основные классы антигипертензивных препаратов и пошаговое назначение лечения. В качестве препаратов первой линии рекомендуются ингибиторы АПФ, БРА, диуретики (тиазидные и тиазидоподобные, такие как хлорталидон и индапамид), дигидропиридиновые БКК (IA). Большинству пациентов с гипертонией рекомендуется старт терапии с низкодозовой двойной комбинированной терапией ИАПФ или БРА/БКК/диуретики. При неэффективности терапии через

1-3 месяца (желательно провести контроль через 1 месяц) переход на низкодозовую тройную комбинированную терапию ИАПФ или БРА/БКК/диуретики. При неэффективности назначается максимально переносимая тройная комбинированная терапия ИАПФ или БРА/БКК/диуретики (класс I). При выявлении резистентной гипертонии рекомендуется обратиться в специализированную клинику (IIa), провести тест на приверженность к лечению (IIa), добавить спиронолактон (IIa B). Если спиронолактон неэффективен или плохо переносится, следует рассмотреть лечение эплереноном, или добавить бета-блокатор, препарат центрального действия, альфа-блокатор или гидралазин (IIaB). На любом этапе можно добавить бета-блокаторы при наличии веских показаний (стенокардия, постинфарктное состояние, систолическая сердечная недостаточность или необходимость в контроле частоты сердечных сокращений) (класс I).

Монотерапия предпочтительна у лиц с повышенным АД (120/70-139/89 мм.рт.ст), симптоматической ортостатической гипотензией, в возрасте старше 85 лет, клинически значимой умеренной или тяжелой слабостью.

В руководстве подчеркивается, что прием лекарств должен быть в удобное для пациента время для соблюдения режима лечения, без привязки к

определенному времени суток.

В документе 2024 года впервые даны рекомендации по использованию почечной денервации для лечения гипертонии. Из-за отсутствия доказательств относительно пользы для сердечно-сосудистых исходов данная медицинская процедура не рекомендована в качестве лечения первой линии, а также не рекомендуют ее пациентам с тяжелым нарушением функции почек (СКФ <40 мл/мин/1,73 м²) или вторичными причинами гипертонии.

В отношении почечной денервации в рекомендациях говорится: «Для снижения АД, а также в случае проведения в центре со средним или большим объемом операций, катетерная почечная денервация может рассматриваться для пациентов с резистентной гипертонией, у которых АД не контролируется, несмотря на комбинацию из трех препаратов, снижающих АД (включая тиазидный или тиазидоподобный диуретик), и которые выражают предпочтение проведению почечной денервации после совместного обсуждения соотношения риска и пользы и многопрофильной оценки» [1, 16, 17, 18].

Отдельные главы руководства посвящены ведению пациентов с артериальной гипертензией и беременностью, а также с различными коморбидными заболеваниями.

Таким образом, новое руководство ESC 2024 года представляет собой важный документ для принятия более прагматичного, ориентированного на пациента подхода, для достижения поставленных целей лечения артериальной гипертензии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. John William McEvoy, Cian P. McCarthy, Rosa Maria Bruno, Sofie Bronwers, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension *European Heart Journal* (2024) 00, 1-107
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104. 3. McAlister EA, Straus SE. Evidence based treatment of hypertension. *Measurement of blood pressure: an evidence based review.* *BMJ* 2001; 322:908-11.
3. Stergion GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39:1293-302
4. Asayama K, Stolarz-Skerypeke K, Yang WY, Hansen TW, Brguljan-Hitij J, Odili AN, et al. What did we learn from the international databases on ambulatory and home blood pressure in relation to cardiovascular outcome? *Hypertens Res* 2023; 46:934-49.
5. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023; 44:2544-56.
6. SCORE Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42:2439-54.
7. SCORE OP working group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021; 42:2455-67
8. Green BB, Anderson ML, Cook AJ, Ebrlich K, Hall YN, Hsu C, et al. Clinic, home, and kiosk blood pressure measurements for diagnosing hypertension: a randomized diagnostic study. *J Gen Intern Med* 2022; 37:2948-56.
9. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Webber EM, Coppola EL, Perdue LA, Weyrich MS. Screening for hypertension in adults: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2021; 325:1657-69
10. Vasan RS, Song RJ, Xanthakis V, Beiser A, DeCarli C, Mitchell GF, et al. Hypertension-mediated organ damage: prevalence, correlates, and progn-

sis in the community. *Hypertension* 2022; 79:505-15.

11. Lehtonen AO, Puukka P, Varis J, Porthan K, Tikkanen JT, Nieminen MS, et al. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals. *J Hypertens* 2016;34:959-66.
12. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography. A report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:229-67.
13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42: 3227-337.
14. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Wamil M, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; 398:1053-64.
15. Webster R, Salam A, de Silva HA, Selak V, Stepien S, Rajapakse S, et al. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320:566-79.
16. Zhang ZY, Yu YL, Asayama K, Hansen TW, Maestre GE, Staessen JA. Starting antihypertensive drug treatment with combination therapy: controversies in hypertension—con side of the argument. *Hypertension* 2021;77:788-98.
17. Kaban T. Low-dose combination of blood pressure-lowering medicines. *Lancet* 2021; 398:1022-3.

Алгоритмизация ситуационных задач для студентов по дисциплине «Профессиональные болезни, военно-полевая терапия» специальности 32.05.01 «Медико-профилактическое дело»

А.Г. Братухин, Е.А. Братухина, Н.А. Гетман, Е.Н. Котенко

Algorithmization of situational problems for students in the discipline “Occupational diseases, military field therapy” specialty 32.05.01 “Medical and preventive care”

A.G. Bratukhin, E.A. Bratukhina, N.A. Getman, E.N. Kotenko

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12)

Ключевые слова: алгоритмизация, ситуационная задача, профессиональная компетенция, общепрофессиональная компетенция, профессиональная ситуация, познавательная активность, мотивация

Резюме

Алгоритмизация ситуационных задач для студентов по дисциплине «Профессиональные болезни, военно-полевая терапия» специальности 32.05.01 «Медико-профилактическое дело»

А.Г. Братухин, Е.А. Братухина, Н.А. Гетман, Е.Н. Котенко

В статье рассматриваются особенности совместной деятельности преподавателя и студента, состоящие в решении проблемных профессиональных ситуаций по алгоритму. Цель данного исследования заключалась в разработке алгоритма решения ситуационных задач для обучающихся в рамках учебной дисциплины «Профессиональные болезни, военно-полевая терапия». Авторы обращают внимание на то, что основными результатами освоения образовательной программы являются общекультурные, общепрофессиональные и профессиональные компетенции, а цель учебного занятия и его конечные результаты – это конкретные знания, умения и владения как структурные компоненты вышеназванных компетенций. Авторы учитывают, что алгоритмизация – процесс составления алгоритмов для решения поставленных прикладных задач. В процессе решения ситуационных задач в рамках алгоритма выявлена положительная динамика в формирова-

Братухин Александр Георгиевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены труда, профпатологии ФГБОУ ВО ОмГМУ, контактная информация: 644050, г. Омск, пр. Мира, 9, standart-2@rambler.ru

Братухина Елена Анатольевна, кандидат психологических наук, доцент, доцент кафедры философии и социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО ОмГМУ, контактная информация: 644099, г. Омск, ул. Некрасова 5 А, psychologist1981@yandex.ru

Гетман Наталья Александровна, кандидат педагогических наук, доцент, доцент кафедры педагогики и психологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ, контактная информация: г. Омск, ул. Ленина 12, каб.359, gettmann_natali@mail.ru

Котенко Евгения Николаевна, кандидат педагогических наук, доцент, заведующая кафедрой педагогики и психологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ, контактная информация: г. Омск, ул. Ленина 12, каб.358, enkotenko@rambler.ru

нии необходимых компетенций у обучающихся, устранено несоответствие между формируемыми компетенциями у обучающихся в учебных дисциплинах «Гигиена труда» и «Профессиональные болезни, военно-полевая терапия». В результате проведённого исследования авторы сделали вывод, что применение метода алгоритмизации приводит к следующим результатам: у обучающихся возникает быстрая ориентировка в условиях решения задач, выдвигается правильное обоснованное решение, обучающиеся готовы в процессе дискуссии отстаивать свой вариант решения, проявляют высокую познавательную активность, и в группе обучающихся возникает продуктивная групповая динамика, когда обучающиеся, успешно решающие задачи, стимулируют других более активно и эффективно решать рабочую ситуацию.

Ключевые слова: алгоритмизация, ситуационная задача, профессиональная компетенция, общепрофессиональная компетенция, профессиональная ситуация, познавательная активность, мотивация.

Abstract

Algorithmization of situational problems for students in the discipline "Occupational diseases, military field therapy" specialty 32.05.01 "Medical and preventive care"

A.G. Bratukhin, E.A. Bratukhina, N.A. Getman, E.N. Kotenko

The article considers the features of joint activities of a teacher and a student, consisting in solving problematic professional situations using an algorithm. The purpose of this study was to develop an algorithm for solving situational problems for students within the framework of the academic discipline «Occupational Diseases, Military Field Therapy». The authors draw attention to the fact that the main results of mastering the educational program are general cultural, general professional and professional competencies, and the purpose of the lesson and its final results are specific knowledge, skills and possessions as structural components of the above competencies. The authors take into account that algorithmization is the process of compiling algorithms for solving applied problems. In the process of solving situational problems within the framework of the algorithm, positive dynamics in the formation of the necessary competencies in students was revealed, the discrepancy between the competencies being formed in students in the academic disciplines «Occupational Hygiene» and «Occupational Diseases, Military Field Therapy» was eliminated. As a result of the conducted research, the authors concluded that the use of the algorithmization method leads to the following results: students quickly get oriented in the conditions of solving problems, a correct, well-founded solution is put forward, students are ready to defend their version of the solution during the discussion, they demonstrate high cognitive activity, and productive group dynamics arise in the group of students, when students who successfully solve problems stimulate others to more actively and effectively solve the work situation.

Keywords: algorithmization, situational task, professional competence, general professional competence, professional situation, cognitive activity, motivation.

Актуальность данной статьи обосновывается требованиями современного рынка труда и особенностями модернизации в медицинской сфере, поскольку перед медицинскими образовательными учреждениями ставится цель – подготовить компетентного врач-профпатолога, способного гибко реагировать на происходящие изменения и компетентно реализовывать собственную профессиональную деятельность [1]. Организация процесса обучения в рамках компетентного подхода должна основываться на создании атмосферы и ситуаций для формирования у будущих специалистов знаний, умений и навыков, необходимых для самостоятельного решения коммуникативных, познавательных, ситуационных, организационных и других проблем в рамках содержания учебной дисциплины «Профессиональные болезни, военно-полевая терапия» [2].

Для выполнения своих должностных обязанностей врач-профпатолог должен знать: современные методы профилактики, диагностики, лечения и ре-

абилитации; содержание и разделы профпатологии как самостоятельной клинической дисциплины; задачи, организацию, структуру, штаты и оснащение службы профпатологии; действующие нормативно-правовые и инструктивно-методические документы по специальности; правила оформления медицинской документации; порядок проведения экспертизы временной нетрудоспособности и медико-социальной экспертизы; принципы планирования деятельности и отчетности службы профпатологии; методы и порядок контроля ее деятельности.

Являясь, по сути, терапевтом, врач-профпатолог имеет принципиальное отличие – в сферу его деятельности входят только профессиональные болезни. Профессиональные болезни представляют собой междисциплинарную область клинической медицины где соприкасаются многие разделы клинической медицины: терапия, неврология, оториноларингология, аллергология, онкология и др [3]. Профпатология тесно сопряжена с психологией, социологией, юриспруденцией и другими гуманитар-

ными науками. Деятельность врача профпатолога отражает не только и не столько клиническую составляющую проблемы. Занимаясь проблемой профессиональной заболеваемости, необходимо четко представлять, какие негативные факторы производственной среды и в какой степени влияют на развитие той или иной патологии.

Регулярное обновление нормативно-правовой сферы, особенно частое явление в наши дни, вносит существенные коррективы в порядок решения проблемных ситуаций, связанных, в том числе, с оценкой профессиональной пригодности, необходимостью расследования страховых случаев в связи с профессиональной деятельностью и поиска причинно-следственной связи заболевания с профессией.

Обновления нормативно-правовой сферы в части оказания услуг, связанных с экспертизой профессиональной пригодности и решения вопроса о связи заболевания с профессией, обуславливает аналогичную необходимость своевременной и качественной адаптации к этому образовательного процесса медицинского вуза, в своевременной актуализации методической документации. В частности, в рамках дисциплины «Профессиональные болезни, военнопольная терапия» должно быть актуализировано направление на формирование компетенций у обучающегося, которые обеспечивают владение не только информацией о динамично меняющемся своде законов, но и управление в конкретной клинической ситуации в практике врача-профпатолога.

Решение рабочих проблем врача-профпатолога в рамках своей специальности требует проведения экспертизы профессиональной пригодности, то есть установления соответствия здоровья работника выполняемому труду. Также необходимо выявление причинно-следственной связи данного заболевания работников с факторами производства. Все это требует последовательного точного формулирования заключений на каждом этапе процесса со ссылкой на действующие конкретные пункты законодательства и медицинские руководства ведущих институтов. А в практике врача-гигиениста по специальности 32.05.01 медико-профилактическое дело не проводится сопоставление со здоровьем работника, а рабочее место оценивается с точки зрения соответствия нормативам.

Возникает вопрос, какие способы организации образовательного процесса позволят сформировать профессиональные компетенции студентов медико-профилактического факультета для осуществления оценки факторов условий труда и понимания значения их оценки.

Цель исследования

Разработать алгоритм решения ситуационных задач для обучающихся в рамках учебной дисциплины «Профессиональные болезни, военнопольная терапия».

Задачи исследования

Теоретическое обоснование необходимости алгоритмизации; оценка несоответствия компетенций в рабочих программах кафедры в учебных дисциплинах; оценка развития компетенций у обучающихся в рамках освоения учебной дисциплины и выявление эффективности алгоритмизации.

Материал и методы

Исследование основано на системно-деятельностном и компетентностном подходах; проведен анализ ФГОС высшего образования по направлению подготовки 32.05.01 медико-профилактическое дело; концепции, содержащие описание методики преподавания дисциплины.

Результаты и обсуждение

Согласно ФГОС ВО, основными результатами освоения образовательной программы являются общекультурные, общепрофессиональные и профессиональные компетенции, а цель учебного занятия и его конечные результаты – это конкретные знания, умения и владения как структурные компоненты общекультурных, общепрофессиональных и профессиональных компетенций [4].

Для 5 курса медико-профилактического факультета требуется высокий уровень владения компетенциями, под которыми понимается интегративная характеристика, объединяющая знания, умения и навыки при решении стандартных и нестандартных задач и способность решать профессиональные задачи разного уровня сложности. Показатель данного уровня – опыт решения, прежде всего, нестандартных задач, т.е. новых, сложных ситуаций, с которыми студент сталкивается впервые и успешно решает. Данный уровень предполагает использование знаний, умений, навыков, способности анализировать конкретную ситуацию и выбирать оптимальный способ ее решения [5, 6].

Для студентов 5 курса медико-профилактического факультета важным в реализации профессиональных функций в будущем является погружение в реальную задачу, поэтому структурными элементами учебного занятия и их задачами будут закрепление знаний и способов действий (усвоение студентами новых знаний и способов действий на уровне применения в типичной ситуации) [7].

В нашем случае способом совместной деятельности преподавателя и студентов, направленным на достижение целей обучения, будет применение изученного на основе образца и правила. Задача обучающихся – выполнение действий по алгоритму, инструкции, правилам. Данный метод применяется для формирования способов деятельности, т.е. умений и навыков [8].

Метод типовой профессиональной ситуации – «... метод отработки профессиональных умений, связанных с изучением совокупности обстоятельств,

Средние величины оценки решения задач по алгоритму, М

	Средние величины оценок по тематическим разделам, М						
	1	2	3	4	5	6	7
Группа 1 n=10	0,30	0,18	0,39	0,54	0,50	0,78	1,00
Группа 2, n=12	0,19	0,20	0,39	0,54	0,73	0,94	0,97
Группа 2, n=10	0,13	0,15	0,44	0,46	0,70	0,89	0,97
Всего, n=32	0,20	0,18	0,40	0,52	0,65	0,87	0,98

условий, правил, которые возникают в результате взаимодействия специалиста с субъектами (физические лица) и объектами профессиональной деятельности (оборудование, документы, приборы, технологии). Например, вычленение условий ситуации, определение типа ситуации, решение ситуации по алгоритму и др.» [9, 10].

Общепризнано, что кейс-стади (метод кейсов) – метод анализа ситуаций, суть которого – осмысление реальной жизненной ситуации (проблемы), требующей конкретного решения.

В работах Гончаровой С.В. указано, что «...кейс технологии предназначены для: оптимизации процесса передачи преподавателем и освоения слушателем постоянно возрастающего объема научных знаний на базе средств автоматизации, информационно – методического обеспечения посредством решения профессиональных задач; развития профессиональной коммуникации, формирования умения работать в команде, распределять роли, принимать субъектами процесса обучения совместные решения профессиональных задач на основе информационного взаимодействия» [11].

Нами были использованы следующие виды кейсов для организации образовательного процесса:

- практические: анализ и решение реальной (жизненной) ситуации (клинический разбор, написание истории болезни);
- обучающие: анализ и решение типовых (часто встречающихся) ситуаций (ситуационные задачи) [12].

Алгоритмизация – это формирование алгоритмов, по которым можно найти решение и выполнить оптимально рассматриваемый процесс. Алгоритм представляет собой некоторый набор инструкций, описание действий исполнителя для достижения поставленной цели/результата за определенное количество так называемых шагов (итераций).

В работе врача-профпатолога или врача-гигиениста Роспотребнадзора возникают проблемные ситуации, которые необходимо решать в правовом русле, так, как это определяет закон. Последовательность выполнения рассредоточена в нормативных документах различного уровня, от Указов Президента до рекомендаций и инструктивных писем ведомств [13]. Чтобы решить проблемную ситуацию, необходимо актуализировать правовую базу и обеспечить выполнение конкретных положений этих нормативно-правовых актов. Наиболее эффективным путем является алгоритм [14].

Для решения ситуаций по дисциплине «Профессиональные болезни, военно-полевая терапия» выработан специальный алгоритм, который предназначен для обеспечения порядка решения ситуационных задач.

1. Сформулировать предварительный диагноз.
2. Осуществить экспертизу профессиональной пригодности с указанием ссылок на пункты нормативно-правовых документов.
3. Наметить план дополнительных исследований.
4. Обозначить необходимость направления работника в центр профессиональной патологии.



Рис. 1. Динамика освоения компетенций ОПК-11, ПК-13

5. Подготовить документы для предоставления в центр профессиональной патологии.

6. Подготовить документы, регламентирующие расследование случая установленного диагноза профессионального заболевания.

7. Установить программу лечения и реабилитации.

После подготовки алгоритма осуществлялось его применение на практических занятиях с исследованием эффективности. Эффективность алгоритмизации ситуационных задач оценена среди студентов 5 курса медико-профилактического факультета медицинского университета в процессе освоения дисциплины «Профессиональные болезни, военно-полевая терапия».

В проспективном исследовании с несколькими этапами типа случай-контроль в исследовательскую группу вошло 32 студента (3 группы, 10, 12 и 10 человек соответственно). Практические занятия осуществлялись дистанционно с применением мультимедийных технологий. Каждый тематический раздел дисциплины предполагал решение проблемных ситуаций. Решение ситуационных задач по алгоритму осуществлялось в семи этапах, кроме этапа «Введение в профессиональные болезни. Общие вопросы профпатологии»: «Пневмокозиозы», «Пылевой бронхит и ХОБЛ. Профессиональная бронхиальная астма», «Воздействие производственной вибрации и шума на организм работающих», «Профессиональные заболевания от физического перенапряжения и микротравматизации отдельных органов и систем», «Профессиональные нейротоксикозы. Интоксикация ртутью и марганцем», «Профессиональные поражения крови и кровотока». Интоксикация бензолом, его гомологами и свинцом», «Пестициды». Ответы студенты оставляли на портале омского медицинского университета. Исследовательская группа в процессе освоения дисциплины суммарно решала 480 ситуационных задач по алгоритму.

Результаты этапов при решении задач по алгоритму оценивались в долях единицы: 1-й этап – 0,25, 2-й этап – 0,25, 3-й этап – 0,5. Всего по трем этапам правильное решение оценивалось как $0,25+0,25+0,5=1$.

При анализе компетенций, формируемых на учебных дисциплинах «Профессиональные болезни, военно-полевая терапия» (ОПК-5, ОПК-9, ПК-9, ПК-14) и «Гигиена труда» (ОПК-11, ПК-3, ПК-9, ПК-13, ПК-14), выявлено, что имеется совпадение компетенций. При этом необходимые и существенные компетенции для формирования профессиональных навыков в учебной дисциплине «Профессиональные болезни, военно-полевая терапия» отсутствовали – ОПК-11 и ПК-13.

В процессе освоения учебной дисциплины получены средние величины оценок по каждому тематическому разделу (табл. 1).

Поскольку в процессе освоения учебной дисциплины последовательно формировались компетен-

ции, то их формирование можно показать в виде графика (рис. 1)

На рисунке 1 отображается положительная динамика освоения компетенций ОПК-11, ПК-13. Это означает то, что студенты совершенствовали навыки использования нормативно-правовых документов, законов, инструкций для доказательности своих суждений, знаний специфики расследования состояний у работающих в зависимости от природы факторов, их вызывающих.

Выводы

Основной задачей профессионального обучения является формирование компетенций обучающихся, проявляющихся в способности решать профессиональные, в том числе нестандартные задачи, эффективно разрешать возникающие профессиональные ситуации, находить оптимальные способы их решения.

К активному методу обучения, который способствует формированию необходимых компетенций в процессе усвоения дисциплины, относится метод решения проблемных профессиональных ситуаций.

Эффективным способом совместной деятельности преподавателя и студента при решении проблемных профессиональных ситуаций является выполнение действий по алгоритму, где алгоритмизация выступает как набор инструкций, способствующих достижению поставленной цели.

В результате сопоставления необходимых для формирования компетенций учебных дисциплин «Гигиена труда» и «Профессиональные болезни, военно-полевая терапия» выявлено наличие одинаковых в обеих учебных дисциплинах профессиональных компетенций ПК-14, ПК-9. При этом необходимые и существенные компетенции ОПК-11 и ПК-13, отражающие формирование профессиональных навыков в учебной дисциплине «Профессиональные болезни, военно-полевая терапия», отсутствовали.

В процессе применения метода алгоритмизации ситуационных задач выявлена положительная динамика в формировании необходимых компетенций ОПК-11 и ПК-13.

Эффективность применения метода алгоритмизации подтверждается возникающими в процессе его применения особенностями решения профессиональных ситуаций:

- у обучающихся возникает быстрая ориентировка в условиях решения задач, выдвигается правильное обоснованное решение;
- обучающиеся готовы в процессе дискуссии отстаивать свой вариант решения, проявляют высокую познавательную активность;
- в группе обучающихся возникает продуктивная групповая динамика, когда обучающиеся, успешно решающие задачи стимулируют других более активно и эффективно включиться в решение задач.

Литература

1. Азарёнок Н.В., Митрахович О.А. Структура представлений о компетенциях, необходимых современному успешному руководителю / Н.В. Азарёнок, О.А. Митрахович // *Научные труды Республиканского института высшей школы*. 2020. № 20-3. С. 10-20.
2. Аметова Э.П. Современные тенденции реализации компетентностного подхода в управлении персоналом организации. Компетентностный подход в управлении персоналом: теория, методология, практика Резникова О.С., Пирагимов Э.Э., Верна В.В., Мабиала Ж., Якушев А.А., Севастьянова О.В., Короленко Ю.Н., Аметова Э.П., Чеурко В.В., Ганиева А.К., Черемисина С.Г. Монография. Под редакцией О.С. Резниковой. Симферополь, 2018. С. 145-171
3. Косарев, Владислав Васильевич. Профессиональные болезни [Текст]: учеб. для студентов мед. вузов [с прил. на компакт-диске] / В. В. Косарев, С. А. Бабанов; УМО по мед. и фармацев. образованию вузов России. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 366 с.
4. Закиева Р.Р. Методика исследования измерения сформированности универсальных, общепрофессиональных и профессиональных компетенций студентов технических вузов / Р.Р. Закиева. // *Вестник Владимирского государственного университета им. Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых*. Серия: Педагогические и психологические науки. 2021. № 46 (65). С. 28-44.
5. Галованова Ю.В. Обзор педагогических технологий как средства влияния на информационную образовательную среду при формировании профессиональной специализации обучаемых / Ю.В. Галованова // *Тенденции развития науки и образования*. 2020. № 62-12. С. 62-79.
6. Ласачко С.А. Актуальные вопросы реализации компетентностного подхода в последипломном обучении по специальности «акушерство и гинекология» в современных условиях / С.А. Ласачко., А.А. Железная, Н.А. Морозова, Э.Б., Т.Н. Демина, Т.П. Холодняк // *Медико-социальные проблемы семьи*. 2020. Т. 25. № 4. С. 87-92.
7. Аблогин Д.А., Чикер В.А. Применение метода кейсов в оценке деятельности морских специалистов / Д.А. Аблогин, В.А. Чикер // *Институт психологии Российской академии наук. Организационная психология и психология труда*. 2018. Т. 3. № 1. С. 166-187
8. Коричкина А.Н. и др. Выбор метода, методики и методических приемов преподавания клинических дисциплин в медицинском вузе / А.Н. Коричкина., О.Б. Поселогина, О.Ю. Зенина, Н.О. Белова, П.П. Кама-ров, А.С. Клейменова, А.Н. Аль-Гальбан, Т.Т. Зенин // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 5. С. 63.
9. Демидова С.С. и др. Современные инновационные образовательные технологии / С.С. Демидова, П.П. Плужникова, А.С. Гордеева, В.Р. Якунов, А.П. Алексеева // *Балтийский гуманитарный журнал*. 2020. Т. 9. № 4 (33). С. 57-61.
10. Децёкина М.Ф., Дианкина М.С., Пльенко А.П., Дениченко В.П. Деловая клиническая игра в медицинском институте // *Педиатрия имени Сперанского*. 1989. -№ 3. -С.69-72.
11. Гончарова С.В. Современные образовательные технологии как средство повышения эффективности учебного процесса в вузе (на примере кейс-технологии) // *Материалы конференции «Психология и педагогика, как ресурс развития образования» Хабаровск, 24 ноября 2023 года*. С. 21-24 URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=63270181> (дата обращения: 04.09.2024).
12. Долгоруков А. Метод case-study как современная технология профессионально-ориентированного обучения [Электронный ресурс] URL: <https://evolcon.net/case/case.study.html#psc.tab=0> (дата обращения: 07.10.2024).
13. Разумов В. В. Клинические аспекты в экспертной работе профпатолога [Электронный ресурс]: / В. В. Разумов, В. А. Зинченко, Е. Б. Гуревич; Новокузнец. гос. ин-т усоверш. врачей. – Новокузнецк: Полиграфист, 2013. – 258 с. – URL: <http://weblib.omsk-osma.ru/fulltext/k365.html> (дата обращения: 01.10.2024).
14. Носова Т.Н. Технологии активного обучения как средство реализации профессиональных компетенций студентов / Т.Н. Носова // *Информатизация образования и науки*. 2021. № 3 (51). С. 11-21. URL: <https://journal.fcto.ru/archive.html> (дата обращения: 07.10.2024).

Влияние магнитного корректора осанки на дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника у пациентов с паническими расстройствами

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

The Effect of Magnetic Posture Corrector on Degenerative-Dystrophic Diseases of the Spine in Patients with Panic Disorders

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

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

Ключевые слова: панические расстройства, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, вегетативная дисфункция, вариабельность сердечного ритма, опросник А.М. Вейна

Резюме

Влияние магнитного корректора осанки на дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника у пациентов с паническими расстройствами

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

Человек с травмой спинного мозга, имеет на 80% более высокий риск развития психологических нарушений, таких как депрессия и тревога, по сравнению с людьми без травматических повреждений. Среди психопатологий, можно выделить соматоформную вегетативную дисфункцию (СВД) – это расстройство, при котором есть симптомы нарушения работы внутренних органов, но результаты всех анализов и исследований показывают, что человек здоров. В таких случаях врачи выявляют психические расстройства и направляют пациентов с СВД к психиатрам для лечения. В то же время, в современных обзорах на эту тему подчеркивается, что до настоящего времени нет ни одного препарата, который мог быть рекомендован для терапии соматоформных симптомов

Исламова Уммет Абдулхакимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: islamova-u-a@yandex.ru
Махмудова Эльмира Рашитбековна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: makhmudova05@mail.ru
Хабчабов Рустам Газимагомедович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: rustam033@gmail.com
Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: aligadzhiya@yandex.ru
Гафурова Разият Магомедтагировна, доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: gafurova-1965@mail.ru
Анатова Аминат Анатовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: anatovaamina@mail.ru
Джанбулатов Мурат Абдулазизович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «ДагГМУ» МЗ РФ, контактная информация: г. Махачкала, пл. Ленина, д.1. E-mail: murat011@mail.ru

на основании рандомизированных клинических исследований (РКИ) и стандартов доказательной медицины. Сейчас широко в мире используется магнитная терапия (МТ) в лечении позвоночных болей, эффект этого доказан научными исследованиями Мировых институтов мозга. Магнитные корректоры осанки, которые не только поддерживают осанку, оптимизируют положение позвоночника, поясницы и плеч, но и облегчают болевые ощущения, влияя на вегетативную стабилизацию организма в целом.

Ключевые слова: панические расстройства, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, вегетативная дисфункция, вариабельность сердечного ритма, опросник А.М. Вейна.

Abstract

The Effect of Magnetic Posture Corrector on Degenerative-Dystrophic Diseases of the Spine in Patients with Panic Disorders

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

A person with a spinal cord injury has an 80% higher risk of developing psychological disorders, such as depression and anxiety, compared to people without traumatic injuries. Among psychopathologies, one can single out somatoform autonomic dysfunction (SAD) – a disorder in which there are symptoms of dysfunction of internal organs, but the results of all tests and studies show that the person is healthy. In such cases, doctors identify mental disorders and refer patients with SAD to psychiatrists for treatment. At the same time, modern reviews on this topic emphasize that to date there is no drug that could be recommended for the treatment of somatoform symptoms based on randomized clinical trials (RCTs) and evidence-based medicine standards. Magnetic therapy (MT) is now widely used in the world to treat spinal pain, the effect of which has been proven by scientific research at the World Brain Institutes. Magnetic posture correctors that not only support posture, optimize the position of the spine, lower back and shoulders, but also relieve pain by affecting the autonomic stabilization of the body as a whole.

Keywords: panic disorders, degenerative-dystrophic diseases of the spine, autonomic dysfunction, heart rate variability, A.M. Vein questionnaire.

Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (ДДЗП) становятся все более дорогостоящими и изнурительными заболеваниями в промышленно развитых странах. В настоящее время накоплен ряд данных, свидетельствующих о том, что хронические заболевания позвоночника связаны с высоким уровнем диагностируемой психопатологии [1]. Данные исследования, опубликованного в журнале *Arthritis Care and Research*, свидетельствуют о том, что у 60-100% пациентов, страдающих хронической болью в спине, наблюдаются симптомы депрессии. Ученые из университета Сиднея пришли к такому выводу, изучив данные 11 исследований, в которых участвовали в общей сложности более 23 тысяч человек [2].

Ещё великий Гиппократ говорил «Болезней много, причина одна – позвоночник» [3].

Среди психопатологий, можно выделить соматоформную вегетативную дисфункцию (СВД) – это расстройство, при котором есть симптомы нарушения работы внутренних органов, но результаты всех анализов и исследований показывают, что человек здоров [4]. СВД часто проявляется паническими расстройствами (ПР) – это тревожное состояние, при котором регулярно возникают внезапные приступы паники или страха, часто без видимой на то причины [5]. ПР – распространенный тип нарушения вегетативной нервной системы (ВНС), такое

состояние характеризуется когнитивным возбуждением, сопровождаемым телесными ощущениями вследствие активации периферической нервной системы с последующими вегетативными и симпатическими реакциями (например, болями в области сердца, гипервентиляцией, головокружением, тахикардией, повышением артериального давления, желудочно-кишечными симптомами) [6].

Многие исследования показывают, что человек с травмой спинного мозга, имеет на 80% высокий риск развития психологических нарушений, таких как депрессия и тревога, по сравнению с людьми без травматических повреждений [7].

Исследование, опубликованное в журнале *Spinal Cord*, группой исследователей под руководством Мичиганской медицины, выявило, что у людей с травмой спинного мозга, психические расстройства диагностировались чаще, чем у людей без травмы – 59,1% против 30,9%. Хотя депрессия и неблагоприятные последствия для психического здоровья не являются неизбежными последствиями каждой травматической травмы позвоночника, прошлые результаты неизменно подтверждают более высокий уровень психологической заболеваемости среди этой группы, чем среди населения в целом без травм спинного мозга. Исследователи говорят, что полученные результаты должны побудить врачей выявлять психические расстройства при осмотре

Основные клинические особенности пациентов

Показатель	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=47)	p
Мужчины, n (%)	26 (56,5)	32 (68,1)	0,118
Женщины, n (%)	20 (43,5)	15 (31,9)	0,118
Средний возраст, лет (M±SD)	38,5 (20-57)	39,5 (23-62)	0,001
Длительность ДДЗП, лет (M±SD)	13,8±7,3	15,5±8,6	0,001
Длительность ПР, лет (M±SD)	7,4±8,0	9,1±9,7	0,001
ИМТ, кг/м ² , (M±SD)	25,7±2,7	26,4±3,3	0,029
Низкая физическая активность, n (%)	33 (71,7)	29 (61,7)	0,106

Примечание: ДДЗП – дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, ПР – панические расстройства, ИМТ – индекс массы тела, достоверные различия p<0,05.

Табл. 2

Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника

Код МКБ-10	Диагноз	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=47)	p
M 42	Деформирующий остеохондроз, n (%)	9 (19,6)	12 (25,5)	0,071
M 47	Деформирующий спондилоартроз, n (%)	8 (17,4)	11 (23,4)	0,074
M 47.9	Деформирующий спондилез, n (%)	7 (15,2)	9 (19,1)	0,052
M 45	Болезнь Бехтерева, n (%)	2 (4,3)	1 (2,1)	0,063
M 51.4	Грыжа Шморля, n (%)	3 (6,5)	2 (4,3)	0,050
M 51	ДПМД, n (%)	4 (8,7)	2 (4,3)	0,090
G93.0	Арахноидальная киста позвоночника, n (%)	3 (6,5)	2 (4,3)	0,050
M 06.9	Ревматоидный артрит, n (%)	2 (4,3)	1 (2,1)	0,063
M 41	ДП (лордоз, сколиоз, кифоз), n (%)	6 (13,0)	4 (8,5)	0,073
D18. 0	Гемангиома, n (%)	1 (2,2)	2 (4,3)	0,059
D18. 0	Гемангиолипома, n (%)	1 (2,2)	1 (2,1)	0,002

Примечание: ДПМД – Дорзальная протрузия межпозвоночных дисков, ДП – Деформация позвоночника, достоверные различия p<0,05.

пациентов с травмами спинного мозга и направлять их к психиатрам для лечения [8].

Да, психотерапия ПР, в том числе проявляющихся болью, недостаточно разработана. В современных обзорах на эту тему подчеркивается, что до настоящего времени нет ни одного препарата, который мог быть рекомендован для терапии соматоформных симптомов на основании рандомизированных клинических исследований (РКИ) и стандартов доказательной медицины. Пациенты часто не реагируют на проводимое лечение антидепрессантами и антипсихотиками или испытывают только частичную ремиссию [9]. Не поддающаяся лечению ПР может привести к значительным функциональным нарушениям, стрессам, тяжелой депрессии и инвалидности, соответственно, качество жизни пациентов не улучшается [10].

В то же время, многие пациенты с ПР не понимают, для чего их направляют к психиатрам, они обижаются, считают врачей некомпетентными, ведь у

них «не психическое заболевание!». Также, многие пациенты прошли через психологов и это им не помогло или имело временный эффект. Надо отметить, что пациенты с ПР, очень обидчивы, они думают, что врачи должны вникать в их проблемы и если врач общительный, рассудительный и всё объясняющий, то можно к нему ходить на приём при любой панической атаке. Такие панические атаки бывают частыми и врачу надоедают частые визиты таких пациентов, таким образом, среди различных специалистов сформировалась такое понятие, как «энергетический вампир».

Сейчас широко в мире используется магнитная терапия (МТ) в лечении позвоночных болей, эффект этого доказан научными исследованиями Мировых институтов мозга [11]. Одно из важнейших свойств магнитного поля – явление электромагнитной индукции. Его суть состоит в том, что при влиянии магнитного потока, пронизывающего живую ткань, в нем появляется электродвижущая сила. Такая

электродвижущая сила, улучшает биоэлектрические свойства тканей и органов, что способствует хорошему кровотоку [12]. Взаимодействие магнитного поля с электрическим током способствует снятию воспаления и отеков в суставах, восстановлению нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной системы, усиливая кровообращение, релаксацию мускул и снижению боли [13].

На данное время существует много магнитных корректоров осанки, которые не только поддерживают осанку, оптимизируют положение позвоночника, поясницы и плеч, но и облегчают болевые ощущения. Мы считаем, что использование магнитного корректора осанки с постоянным магнитным полем, поможет исправить имеющиеся дефекты позвоночника и уменьшить частоту ПР в большей степени, чем лечение психиатра. К тому же, отсутствует РКИ по лечению магнитным корректором осанки ПР.

Цель исследования

Определить влияние магнитного корректора осанки с постоянным магнитным полем на работу вегетативной нервной системы у пациентов с патологией позвоночника и паническими расстройствами.

Материал и методы исследования

Исследование проведено в г. Махачкала, ЦСМП ГБ №2, на базе кафедры: поликлиническая терапия, кардиология и общая врачебная практика ФПК и ППС, с 2023 по 2024 гг.

В исследование вошли 93 пациента в возрасте 20-62 лет, из них мужчины n=58 и женщины n=35 пациента. В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов.

У всех пациентов диагностированы дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника по международной классификации болезней (МКБ-10). В обеих группах преобладали заболевания шейно-грудного отдела – 64 пациента (68,8%), заболевания пояснично-крестцового отдела позвоноч-

Табл. 3

Вопросник А.М. Вейна для выявления признаков вегетативных изменений (заполняется пациентом, подчеркнуть «да» или «нет» и нужное слово в тексте)

Симптомы	да	баллы	нет
1. Отмечаете ли Вы (при любом волнении) склонность к: А) покраснению лица; Б) побледнению лица	да да	3 3	нет нет
2. Бывает ли у Вас онемение или похолодание: А) пальцев кистей, стоп; Б) целиком кистей, стоп	да да	3 4	нет нет
3. Бывает ли у Вас изменение окраски кожи (побледнение, покраснение, синюшность) А) пальцев кистей, стоп; Б) целиком кистей, стоп	да да	5 5	нет нет
4. Отмечаете ли Вы повышенную потливость (в случае ответа «да» подчеркнуть слово «постоянная» или «при волнении»)	да	4	нет
5. Бывают ли у Вас ощущения «сердцебиения», «замирания», «остановки сердца» (нужное подчеркнуть)	да	7	нет
6. Бывают ли у Вас ощущения «затруднения при дыхании», «чувство нехватки воздуха», «учащенное дыхание». В случае ответа «да» уточните, при волнении или в душном помещении	да	7	нет
7. Характерно ли для Вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта: склонность к запорам, поносам, вздутия живота, боли?	да	6	нет
8. Бывают ли у Вас обмороки (внезапное потеря сознания или чувство, что можете его потерять)? Если «да», то уточните условия душного помещения, волнение, длительное пребывание в вертикальном положении (подчеркнуть нужное слово)	да	7	нет
9. Бывают ли у Вас приступообразные головные боли? Если «да» уточните: диффузные или только половина головы, «вся» голова, сжимающие или пульсирующие (нужное подчеркнуть)	да	7	нет
10. Отмечаете ли Вы в настоящее время снижение работоспособности, быструю утомляемость?	да	5	нет
11. Отмечаете ли Вы нарушение сна? В случае ответа «да» уточните: А) трудно засыпать Б) поверхностный неглубокий сон с частыми пробуждениями В) чувство не высыпания и усталости при пробуждении утром	да	5	нет

ника встречались у 29 пациентов (31,2%) $p=0,001$, у большинства из них сформировались деформирующие поражения позвоночника 56 (60,2%, $p=0,006$). Многие больные имели комбинированные дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника (табл. 2).

Рандомизация пациентов осуществлялась бессистемно, в случайном порядке, используя четные и нечетные числа по мере их поступления. Таким образом, в 1-ю группу (основную) вошли 46 пациентов с четными числами (им достались магнитные корректоры осанки), а во 2-ю группу попали 47 пациентов (они получили корректоры осанки без магнитов).

Всем пациентам, принявшим участие в исследовании, были безвозмездно розданы специальные ортопедические корректоры осанки с полужесткой степенью фиксации с 12-ю магнитами и без магнитов «Здоровая спина» от Leotax. Общее время ношения корсета, не более 6 часов в день.

Стандартное общеклиническое обследование проводилось всем пациентам в неврологическом отделении – сбор жалоб и анамнеза, физикальные и инструментальные методы обследования, общий и биохимический анализы крови, электрокардиографическое (ЭКГ) обследование и т.д.

К методам обследования, относился опросник Вейна А.М., который состоит из 11 вопросов (табл. 3), он предназначен для выявления вегетативных нарушений у пациентов с соматоформной вегетативной дисфункцией. При регистрации 0-14 баллов, отмечали отсутствие вегетативной дисфункций (ВД), 15-29 баллов – умеренную ВД, 30 и более баллов – выраженную ВД.

Кроме того, для оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР) всем пациентам проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы, использовался полифункциональный монитор «Кардиотехника-07-АД-3/12Р», Россия.

Исследовались следующие параметры ВСР.

Неспектральные (временные) показатели:

SDNN – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов RR (норма=30-100 мс);

RMSSD – $\sqrt{\text{среднеквадратического отклонения последовательных RR-интервалов}}$ (норма=20-50 мс);

pNN50 – отношение числа последовательных пар RR-интервалов, отличающихся на >50 мс, к общему числу RR-интервалов (норма=6,3 \pm 0,8%);

SDANN – стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения (норма=92-162 мс);

Спектральные (частотные) показатели:

HF, мс^2 – суммарная мощность высокочастотного компонента ВРС (норма=975 \pm 203 мс^2);

LF, мс^2 – суммарная мощность низкочастотного компонента ВРС (норма=1170 \pm 416 мс^2);

VLF, мс^2 – суммарная мощность очень низкочастотного компонента ВРС (норма=1542 \pm 145 мс^2);

LF/HF – индекс соотношения мощностей спектра диапазонов низких и высоких частот, усл. ед. (норма 1,3-1,9).

Используемые в работе нормальные величины показатели ВРС, соответствуют национальным рекомендациям [14].

В исследование не вошли пациенты с:

1. черепно-мозговой травмой;
2. тяжелыми психическими заболеваниями;
3. фибрилляцией и трепетанием предсердий;
4. синоаурикулярной и атриовентрикулярной блокадой;
5. заболеваниями сердца.

4. не подписавшие информированное согласие.

До начала исследования, пациенты были детально *проинформированы* обо всех нюансах обследования и подписали информированное согласие. Тем самым, проведенное исследование соответствовало нормам и принципам Хельсинской Декларации.

Продолжительность исследования – 6 месяцев, первое обследование на 2-3 сутки пребывания в стационаре, второе (заключительное) – через 6 месяцев на кафедре.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Excel и Statistica 8.0. Полученные результаты представлены в виде долевого выражение числа от общего числа равного 100% и среднего и стандартного отклонения « $M \pm SD$ ». Относительная достоверность различий между группами определялась – t -критерием Стьюдента. Абсолютная достоверность различий между группами определялась анализом четырехпольной таблицы, критерий хи-квадрат и коэффициент Пирсона. Статистической значимостью рас-пределение признака в выборке считали величины при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ первичных значений ВСР показал, что на 2-3 сут. показатели парасимпатической нервной системы (ПНС) SDNN, SDANN и RMSSD находились в пределах нормативных значений в обеих группах, но сниженными в обеих группах. К примеру, показатель pNN50 был ниже референсных границ в обеих группах, соотношение 4,7 \pm 2,2 к 5,2 \pm 1,5 ($p=0,059$). Наибольшим ростом в обеих группах, отметились частотные компоненты VLF, LF и индекс LF/HF, которые подтверждали активность симпатической иннервации синусового узла (СУ). Соотношение роста VLF в 1-й к 2-й группе 1973,5 \pm 442,0 и 2146,3 \pm 503,1 ($p=0,050$), LF до 1680,4 \pm 343,7 и 1740,3 \pm 427,5 ($p=0,088$), а сдвиг индекса LF/HF 3,24 к 3,70 ($p=0,042$). Остальные показатели ВСР представлены в табл. 4.

По окончании исследования (6 мес.), показатели парасимпатического звена SDNN, SDANN, RMSSD и pNN50, значимо подросли, но в основной группе

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

Показатель	Референсные значения	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=47)	p
SDNN, мс	30-100 мс	46,4±21,6	54,7±15,0	0,044
SDANN, мс	92-162 мс	61,5±30,3	76,1±23,9	0,056
RMSSD, мс	20-50 мс	24,9±14,4	17,7±9,6	0,025
pNN50, мс	6,3±0,8%	4,7±2,2	5,2±1,5	0,059
VLF, мс ²	1542±145 мс ²	1973,5±442,0	2146,3±503,1	0,050
LF, мс ²	1170±416 мс ²	1680,4±343,7	1740,3±427,5	0,088
HF, мс ²	975±203 мс ²	574,8±166,4	427,8±104,9	0,051
LF/HF, усл.ед.	1,3-1,9	3,24	3,70	0,042

Табл. 5

Показатели variability сердечного ритма через 6 месяцев ($M \pm SD$)

Показатель	Референсные значения	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=47)	p
SDNN, мс	30-100 мс	86,1±24,7	60,9±11,0	0,018
SDANN, мс	92-162 мс	98,3±35,7	75,2±19,5	0,054
RMSSD, мс	20-50 мс	51,7±16,9	20,9±9,6	0,046
pNN50, мс	6,3±0,8%	6,8±2,5	3,7±0,6	0,011
VLF, мс ²	1542±145 мс ²	1428,5±264,0	1893,7±376,4	0,073
LF, мс ²	1170±416 мс ²	933,9±255,2	1504,8±397,1	0,050
HF, мс ²	975±203 мс ²	765,2±208,3	383,6±74,0	0,001
LF/HF, усл.ед.	1,3-1,9	1,81	3,02	0,057

Табл. 6

Количественные показатели опросника А.М. Вейна, n (%)

Показатель	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=47)	p
За 6 мес. до исследования			
Отсутствие ВД	4 (8,7)	7 (14,9)	0,096
Умеренная ВД	23 (50,0)	26 (55,3)	0,053
Выраженная ВД	19 (41,3)	14 (29,8)	0,119
За время исследования (6 мес.)			
Отсутствие ВД	21 (45,7)	6 (12,8)	0,001
Умеренная ВД	18 (39,1)	24 (51,1)	0,244
Выраженная ВД	7 (15,2)	17 (36,2)	0,021

Примечание: ВД – вегетативная дисфункция, достоверные различия $p < 0,05$.

обследования, чего не отмечалось в контрольной группе. То же самое, по показателям VLF, LF и индексу LF/HF, которые в большей степени снизились и вошли в нормативные значения в основной группе, что указывало на стабилизацию вегетативного баланса. В контрольной группе значения VLF, LF и индекс LF/HF снизились незначительно, что говорило о сохраняющейся симпатической активности. Это подтверждает и спектральный показатель HF, от-

ражающий вагусную активность, соотношение по группам следующее: 933,9±255,2 к 383,6±74,0, ($p=0,001$). Остальные показатели ВСР представлены в табл. 5.

Данные опросника А.М. Вейна показали, что изначально, выраженная ВД, незначительно преобладала в основной группе $n=19$ (41,3%), с соотношением к контрольной $n=14$ (29,8%), $p=0,119$. По окончании исследования, пациентов с выраженной

ВД в основной группе уменьшилось до $n=7$ (15,2%), а в контрольной группе, пациентов набравших более 30 баллов по опроснику А.М. Вейна, возросло до $n=17$ (36,2%), $p=0,021$. В обеих группах незначительно снизилось количество пациентов с умеренной ВД, а тех, у кого отсутствовала ВД, значительно прибавилось в основной группе до $n=21$ (45,7%), противоположные изменения в контрольной группе $n=6$ (12,8%), $p=0,001$. Остальные показатели представлены в табл. 6.

Проведенное исследование показало, что показатели ПНС – SDNN, SDANN, RMSSD и pNN50, изначально были низкими в обеих группах, что указывало на сохраняющуюся ригидность СУ.

После 6 месяцев исследования, показатели ВСР восстановились в основной группе SDNN на 44,1% ($p=0,035$), SDANN на 37,4% ($p=0,084$), RMSSD на 51,8% ($p=0,027$) и pNN50 на 30,9% ($p=0,036$), что указывало на восстановление активности вегетативного баланса. Соответственно, снизилась активность и спектральных показателей симпатического звена LF на 44,4% ($p=0,050$) и VLF на 27,7% ($p=0,042$), а индекса LF/HF на 44,1% ($p=0,015$).

В контрольной группе показатели активности ПНС – SDNN, SDANN, RMSSD и pNN50, как изначально имели низкие, но нормативные значения, так и в конце исследования не улучшились. Аналогичные показатели симпатической активности в контрольной группе, спектральные значения LF, VLF и индекса LF/HF не вошли в свои референсные границы, что говорило о сохранении напряженности в регуляторной системе ВНС.

У пациентов контрольной группы, низкая ВСР по окончании исследования, возможно, связана с носимым корректором осанки без магнитов. Такие корректоры не обладают магнитным воздействием, а предназначены для поддержки позвоночного столба в правильном положении. Соответственно, если у больного нет магнитного воздействия на воспалительно-отечные процессы в межпозвоночных и фасеточных суставах – это не может способствовать стабилизации ВНС. А у пациентов из основной группы, ВСР восстановилась благодаря магнитотерапии, вероятно, произошли следующие механизмы:

1. магнитное поле низкой частоты действует на молекулы воды, которые входят в состав крови и вступают в связь с токсинами, нейтрализуя их действие;

2. магнитное поле влияет на обмен веществ, облегчая всасывание полезных веществ, вследствие чего уменьшается воспаление, отечность, ускоряется ток крови на поврежденном участке межпозвоночного сустава.

3. магнитное поле влияет на биологически активные точки на теле, как следствие, уменьшаются болезненные ощущения [15].

Этих процессы могли способствовать снижению активности симпатической иннервации и мобилизации ПНС, что восстановило нормальное функционирование ВНС.

По опроснику А.М. Вейна, можно сказать следующее, он практически параллельно с данными анализа ВСР отражал происходящие изменения в ВНС и в заключение исследования, точно определил количественные изменения ВД в обеих группах. В контрольной группе, практически ничего не изменилось, это наглядно видно в таблице 6. А в основной группе значительно уменьшилось количество пациентов с выраженной ВД: с 41,3% до 15,2%, $p=0,006$. Соответственно, возросло количество пациентов с отсутствием ВД с 8,7% до 45,7%, $p=0,001$.

Несколько исследований посвящены электромагнитной стимуляции для уменьшения болей при корешковом синдроме, они показали значительное снижение болей при заболеваниях позвоночника. Исследователи предположили, что эти результаты могут быть связаны с увеличением проприоцептивного воздействия, производимого электромагнитным влиянием на двигательную систему позвоночника и ее супраспинальные центры управления [16, 17]. К примеру, исследователь Chalfouh и др. использовали электромагнитную стимуляцию грудного отдела позвоночника и показали снижение болей, объясняя свои результаты массивной активацией периферических нервов, при которой вентральные нервные корешки возбуждают глубоко расположенные мотонейроны. А спинномозговые мотонейроны активируют длинные петлевые пути, которые включают проприоспинальный путь, соединяющий шейные и поясничные расширения, координирующие движения между конечностями, и спинобульбоспинальные пути. Кроме того, электромагнитная стимуляция вызывает прямую активацию интраспинальных аксонов с возбуждением спинальных нейронов. Они также объяснили снижение болей с увеличением афферентного входа по основному проприоспинальному проводящему пути к пулу мотонейронов [18].

Таким образом, наше исследование показало, что постоянная низкоинтенсивная магнитная терапия, может стимулировать мотонейроны грудных и поясничных отделов поясничного столба. Это способствует уменьшению спастичности и боли, улучшению координации конечностей и контролю движений.

По всей вероятности, вегетативная дисфункция сопровождается многих пациентов с заболеваниями позвоночника всю жизнь и обостряется под действием стрессовых ситуаций, переохлаждения, развития воспалительных заболеваний и т.д. Не всегда врач задумывается о патологии позвоночника, общаясь с пациентом с СВД, а такие пациенты нуждаются в адекватном лечении, в том числе и магнитотерапией, ведь стрессоустойчивость больных с ПР может снизиться до затяжной депрессии. Недавно проведенный метаанализ показал, что около пяти миллионов смертей во всем мире связаны с депрессией и тревожными расстройствами [19].

Заключение

В проведенном нами исследовании выявлено, что использование магнитного корректора осанки способствует снижению панических расстройств у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. Влияние магнитного корректора осанки в течение 6 месяцев стабилизируют работу вегетативной нервной системы, что отражается на улучшении показателей variability сердечного ритма в среднем на 44,6%. Данные изменения подтверждаются опросником А.М. Вейна, в группе пациентов носивших магнитный корректор осанки, значительно уменьшилось количество пациентов с выраженной вегетативной дисфункцией с 41,3% до 15,2%, $p < 0,05$. Соответственно, выросло количество пациентов с отсутствием вегетативной дисфункции с 8,7% до 45,7%, $p < 0,05$.

Литература

1. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.А. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2020;18(2):Стр. 34-39. DOI: 10.17116/pain20201802134
2. Pinheiro M.B., Ferreira M. L., Refshauge K. et al. Symptoms of Depression and Risk of New Episodes of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American College of Rheumatology*. 2015; 67(11): 1591-1603. DOI:10.1002/acr.22619
3. Данилов А. Б., Псагулян Э. А., Макашова Е. С. Психогенная боль. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11): Стр.103-108. DOI:10.17116/jnevro2018118111103
4. Walton C., King R., Rechtman L., et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(14):1816-1821. DOI:10.1177/1352458520970841
5. Rahimi F., Nejati V., Nassadj G., Ziaei B., Mohammadi H. The effect of transcranial direct stimulation as an add-on treatment to conventional physical therapy on pain intensity and functional ability in individuals with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Neurophysiol Clin*. 2021;51(6):507-516. DOI:10.1016/j.neucli.2021.06.002
6. Gopal N., Saud M. An Additional Effect of Electro-Acupuncture on Unspecified Chronic Low Back Pain Among University Employees in Al-Khbarj, Saudi Arabia: A Randomized Controlled Study. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Research*. 2023;48(3):185-197. DOI:10.3727/036012923X16863127229151
7. Андреев В.В., Баранцевич Е.Р., Сычев А.П. Эффективность применения локальной инъекционной терапии при болевых синдромах пояснично-крестцовой локализации. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. И. Павлова*. 2019;26(3): Стр. 70-77. DOI:10.24884/1607-4181-2019-26-3-70-77
8. Peterson M. D., Meade M.A., Lin P., et al. Psychological morbidity following spinal cord injury and among those without spinal cord injury: the impact of chronic centralized and neuropathic pain. *PubMed Disclaimer*. 2022;60(2):163-169. DOI:10.1038/s41393-021-00731-4
9. Cote M. P., Murray L. M., Nikou M. Spinal control of locomotion: individual neurons, their circuits and functions. *Frontiers in Physiology*. 2018;9(7):784-790. DOI:10.3389/fphys.2018.00784
10. Воронина Д.А., Куликов А.Г., Луппова П.В., Ярустовская О.В. Реабилитация пациентов после хирургического лечения грыж межпозвоночных дисков. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2017;16(2):Стр. 80-83. DOI:10.18821/1681-3456
11. А.В. Максимов, В.В. Кирьянова. Магнитная терапия в клинической практике. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019;18(6): Стр. 412-426. DOI:10.17816/1681-3456-2019-18-6-412-426
12. Baek M., Menon V., Jessell T. M., Hantman A. W., Dasen J. S. Molecular logic of spinocerebellar tract neuron diversity and connectivity. *Cell Reports*. 2019;27(9):2620-2635. DOI:10.1016/j.celrep.2019.04.113
13. Abe G., Oyama H., Liao Z., et al. Difference in pain and discomfort of comparable wrist movements induced by magnetic or electrical stimulation for peripheral nerves in the dorsal forearm. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2020;13(5):439-447. DOI:10.2147/MDER.S271258
14. Макаров А. М., Камоллятова В. Н., Куприянова О. О. и др. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике.

Российский кардиологический журнал. 2014;12(2); Стр.60-79. DOI:10.15829/15604071-2014-2-6-71

15. Krylov V.V., Osipova E. A. Molecular Biological Effects of Weak Low-Frequency Magnetic Fields: Frequency-Amplitude Efficiency Windows and Possible Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. 24(13), 10989. DOI:10.3390/ijms241310989

16. Moreno-Navarro P., Gomez-Illán R., Carpena-Juan C. et al. Understanding the deterioration of gait, postural control, lower limb strength and perceived fatigue across the disability spectrum of people with multiple sclerosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1385-92. DOI:10.3390/jcm9051385

17. Perrochon A., Holtzer R., Laidet M. et al. Postural control is associated with cognition and fear of falling in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*. 2017;124(4):495-500. DOI:10.1007/s00702-016-1668-5

18. Halfonh C., Guillou C., Hardouin J. et al. The Regenerative Effect of Trans-spinal Magnetic Stimulation After Spinal Cord Injury: Mechanisms and Pathways Underlying the Effect. *Neurotherapeutics*. 2020. 17(4):2069-2088. DOI:10.1007/s13311-020-00915-5

19. Walker T.R., McGee R.E., Druss B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4): 334-341. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2014.2502

Особенности пневмоний у пациентов с ХОБЛ при наличии сердечно-сосудистой коморбидности

Т.А. Душеба, А.В. Модык, И.И. Дубровская

Peculiarities of pneumonia in patients with COPD in the presence of cardiovascular comorbidity

T.A. Dusheba, A.V. Modyk, I.I. Dubrovskaya

Омский Государственный медицинский Университет, г. Омск; Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2», г. Омск

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, сердечно-сосудистая патология

Резюме

Особенности пневмоний у пациентов с ХОБЛ при наличии сердечно-сосудистой коморбидности

Т.А. Душеба, А.В. Модык, И.И. Дубровская

Цель: Выявить особенности пневмонии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы: В ретроспективное сравнительное исследование, проведенное на базе БУЗОО БСМП № 2 г. Омска, включено 45 пациентов: 1 группа – внебольничная пневмония у пациентов с заболеваниями ССС и ХОБЛ (n=29), 2 группа – внебольничная пневмония и ХОБЛ (n=16).

Результаты. В группе пациентов с заболеваниями ССС преобладала ИБС (96,5%), ХСН (86,2%), АГ (79,3%). Расширение легочной артерии описано у 27,6%, снижение фракции выброса у 66,67%. В обеих исследуемых группах преобладали мужчины (p>0,05), Ме стажа курения около 30 лет, средний возраст по Ме 73 года и 48,5 лет, соответственно (p<0,01). ХОБЛ чаще соответствовала GOLD 2 категория В (p>0,05). Пневмония у всех пациентов средней степени тяжести, с ДН1, по данным КТ ОГК во 2 группе чаще носила двухсторонний (58,62%) характер, в 1 группе односторонний (62,5%) (p>0,05). В обеих исследуемых группах преобладало полисегментарное поражение легких, нижняя, средняя и верхнедолевая пневмонии встречались значительно реже (p>0,05). При анализе характеристик инфильтрата среди пациентов 1 группы чаще выявлялся интерстициальный (58,62%), во 2 группе альвеолярный (75%) (p<0,05). Жидкость в плевральных полостях по данным УЗИ была обнаружена у 31,03% пациентов 1 группы, с чаще встречаемым двухсторонним выпотом (66,6%). У пациентов с кардиоваскулярной патологией основными возбудителями стал COVID-19 (24,14%).

Выводы. Пневмония у пациентов с ХОБЛ и кардиоваскулярной патологией, чаще возникающая в пожилом возрасте, носит двухсторонний полисегментарный характер с интерстициальной инфильтрацией легких, наличием двухстороннего выпота, на фоне расширения легочной артерии и снижении фракции выброса. Пациенты с поражением сердечно-сосудистой системы оказались более подвержены инфицированию вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, сердечно-сосудистая патология.

Душеба Татьяна Анатольевна — студентка 6 курса лечебного факультета Омский Государственный медицинский Университет, адрес: Ленина 12 г. Омск, почта: tdusheba@gmail.com

Модык Анна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета, адрес: Ленина 12 г. Омск, почта: amordik@mail.ru

Дубровская Ирина Игоревна – заведующая пульмонологическим отделением Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2», адрес: ул. Лизы Чайкиной, 7

Abstract

Peculiarities of pneumonia in patients with COPD in the presence of cardiovascular comorbidity

T.A. Dusheba, A.V. Modyk, I.I. Dubrovskaya

Objective: To identify the features of pneumonia in patients with COPD, depending on the presence of diseases of the cardiovascular system. **Materials and methods:** A retrospective comparative study conducted on the basis of the BUZOO BSMP № 2 in Omsk included 45 patients: group 1 – CAP in patients with CVD and COPD (n=29), group 2 – CAP and COPD (n=16). **Results.** In the group of patients with CVD diseases, coronary heart disease (96.5%), CHF (86.2%), hypertension (79.3%) prevailed. Pulmonary artery dilation was described in 27.6%, and a decrease in the ejection fraction in 66.67%. In both study groups, men prevailed ($p>0.05$), Me smoking experience near 30 years, the average age was 73 years and 48.5 years ($p<0.01$). COPD more often corresponded to GOLD 2 group B ($p>0.05$). Pneumonia in all patients of moderate severity, with RF 1, according to chest CT scan was more often bilateral (58.62%) in group 2, unilateral (62.5%) in group 1 ($p>0.05$). polysegmental lung damage prevailed in both study groups, lower, middle and upper lobe pneumonia were much less common ($p>0.05$). When analyzing the characteristics of infiltration, interstitial (58.62%) was more often detected among patients of group 1, alveolar (75%) in group 2 ($p<0.05$). Fluid in the pleural cavities according to ultrasound was detected in 31.03% of patients in group 1, with a more common bilateral effusion (66.6%). In patients with cardiovascular pathology, COVID-19 became the main causative agent (24.14%). **Conclusions** Pneumonia in patients with COPD and cardiovascular pathology, which occurs more often in old age, has a bilateral polysegmental character with interstitial lung infiltration, the presence of bilateral effusion, against the background of pulmonary artery dilation and a decrease in the ejection fraction. Patients with damage to the cardiovascular system were more susceptible to infection with the SARS-CoV-2 virus.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, cardiovascular pathology.

Введение

Термин Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) появился в медицинской среде только в 1990-ых годах, однако само заболевание известно на протяжении многих столетий [1]. На сегодняшний день проблема ХОБЛ стала настолько значимой, что была включена в повестку дня Организации объединённых наций в области устойчивого развития на период до 2030 г. [2]. Всемирная организация здравоохранения разработала Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), лечения и профилактики ХОБЛ, в которой подчеркивается зависимость тяжести течения ХОБЛ от сопутствующих заболеваний [3, 10].

Взаимоотношение легочной и кровеносной систем тесно связано, а патогенетическое и анатомическое благополучие одной зависит от состояния другой, формируя симптом взаимного отягощения [4]. В основе патогенеза ХОБЛ лежит системное воспаление: макрофаги, иммунные клетки, цитокины, интерлейкины, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , приводят к последовательному повреждению эндотелия, микрососудистым нарушениям, гипоксии органов и тканей [4]. ХОБЛ и сердечно-сосудистая патология имеют общие факторы риска: мужской пол, пожилой возраст, генетическая предрасположенность, курение, гиподинамия, избыточная масса тела, применение бета-2-агонистов [3, 5]. А фиброзное перерождение легочной ткани при ХОБЛ влечет за собой развитие легочного сердца [14]. Таким образом развитие патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с ХОБЛ вопрос времени.

Пневмония является тяжело протекающим про-

цессом как у пациентов с поражениями ССС, так и у пациентов с ХОБЛ, а наличие декомпенсированной застойной сердечной недостаточности провоцирует инфицирование [6, 7].

Цель работы

Выявить особенности пневмонии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы

В ретроспективное сравнительное исследование, проведенное на базе пульмонологического отделения больницы скорой медицинской помощи (БУЗОО БСМП) № 2 города Омска, включено 45 пациентов, пролеченных в 2023 году: 1 группа – внебольничная пневмония (ВП) у пациентов с заболеваниями ССС и ХОБЛ (n=29), 2 группа – ВП и ХОБЛ (n=16). Обследование, наблюдение и лечение больных осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [9, 10, 11, 12, 13].

В обеих исследуемых группах преобладали мужчины (72,4%, 93,5%), женщины встречались значительно реже (27,6%, 6,25%) ($F=0.127$, $p>0.05$). Средний возраст пациентов с поражениями ССС по Медиане (Me) 73 года ($Q1=69$, $Q3=78$), 48,5 лет ($Q1=43,75$ и $Q3=50$) ($W=0,906$, U-критерий=24, $p<0,01$).

Критерии включения: наличие ХОБЛ, внебольничная пневмония, установленная с помощью рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) и/или компьютерной томографии органов грудной клет-

Спирометрическая классификация бронхиальной обструкции при ХОБЛ по GOLD 2023 в исследуемых группах.

Градация по GOLD	ОФВ1, % от должного	Группа 1 (ХОБЛ+ВП+заболевание ССС), %	Группа 2 (ХОБЛ+ВП), %	χ^2	P
GOLD 1	$\geq 80\%$	6,9	6,25	3.843	0.279
GOLD 2	50-79	62,07	87,5		
GOLD 3	30-49	27,59	6,25		
GOLD 4	<30	3,4	0		

ки (КТ ОГК). Критериями исключения являлись: отсутствие ХОБЛ, отсутствие внебольничной пневмонии. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия поражения ССС, установленное ранее или выявленное впервые при данной госпитализации клинически и/или инструментально при помощи электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ).

Анализируемыми критериями стали: возраст, стаж курения, стадия (1, 2, 3) по GOLD, основная на постбронходилатационных значениях объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) и категория (А, В, Е) ХОБЛ, установленная на основании частоты обострений за последний год и симптомов, оцениваемых по тесту САТ и шкале mMRC. Степень тяжести пневмонии и дыхательной недостаточности (ДН), установлено клинически, а распространенность пневмонии, характеристика инфильтрата и наличие жидкости в плевральных полостях – инструментально, с использованием КТ ОГК, а также ультразвукового исследования (УЗИ) плевральных полостей. Для характеристик сердечно-сосудистой патологии первой группы, были проанализированы: артериальная гипертензия (АГ) с учетом контролируемости, и классификации в зависимости от уровней артериального давления, наличия факторов сердечно-сосудистого риска, поражения органов мишеней и наличия сопутствующих заболеваний (ESH/ESC 2018); хроническая сердечная недостаточность (ХСН), учитывая степень тяжести и функциональный класс (ФК); ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Нормальность распределения количественных показателей измерялись с использованием критерии Шапиро-Уилка. Совокупности числовых показателей, которые отличались от нормального, описывались с помощью показателей медианы (Me), нижних и верхних квартилей (Q1-Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных результатов и процентных долей. Для сравнения показателей с нормальным распределением данных, использован U-критерии Манна-Уитни (U). Сравнении двух групп при помощи четырехпольных таблиц проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, в случае анализа при ожидаемом явлении, меньше 10, был рассчитан критерии χ^2 с поправкой Йейтса, а при ожидае-

мом результате меньше 5, использовался критерий Фишера. Критический уровень значимости составил $p=0,05$.

Биоэтика. Исследование проведено в рамках тематический план научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России на 2024 год, протокол 2 от 15 февраля 2024 г, темы «Проблема коморбидности при туберкулезе и инфекционной патологии» и протокола N142 от 27 октября 2021 года.

Результаты и их обсуждение

В группе пациентов с заболеваниями ССС преобладала ИБС (96,5%), среди которой встречалась атеросклеротическая болезнь сердца (85,71%), постинфарктный кардиосклероз (25%), фибрилляция предсердий (17,9%) и стенокардия (7,14%). ХСН встречалась в 86,2%, и протекала чаще как 2а степень тяжести (64%) с функциональным классом 2 (72%). АГ установлена у 79,3% пациентов, контролируемая (82,6%) с чаще встречающейся 3 стадией (69%), 1 степенью (78,26%) и очень высоким риском (риск 4) (82,6%).

Расширение легочной артерии по данным КТ было описано у 8 исследуемых (27,6%), снижение фракции выброса у 66,67%, что косвенно свидетельствует о наличие легочной гипертензии. Ме стажа курения у пациентов 1 группы 35 лет (Q1=0, Q3=40, W=0.8075), а во 2 группе Me 30 лет (W=0,913, Q1=20, Q3=35), $p>0,05$. ХОБЛ чаще соответствовала тяжести GOLD 2 (62,07% и 87,5%, соответственно, $p>0,05$), категория В (62,07% и 81,25%, соответственно, $p>0,05$). Характеристика ХОБЛ в сравниваемых группах представлена в таблице 1 и рис. 1.

Клинически у всех пациентов пневмония протекала со средней степенью тяжести, ДН 1 степени (51,72% и 50%, $\chi^2=0,191$, $p>0,05$). По данным исследования КТ ОГК, пневмония у пациентов с заболеваниями ССС чаще была двухсторонней (58,62%), а у пациентов, не имевших данной патологии чаще выявлялось одностороннее поражение легких (62,5%), при встречаемости двухстороннего поражения в 37,5% случаев (χ^2 Йейтса=0,004, $p>0,05$). В обеих исследуемых группах преобладало полисегментарное поражение легких (67% и 50%, соответственно), нижняя (24,14 и 37,5%), средняя (3,45% и 6,25%), и верхнедолевая (3,45% и 6,25%) пневмонии встречались значительно реже ($\chi^2=1,598$, $p>0,05$). При

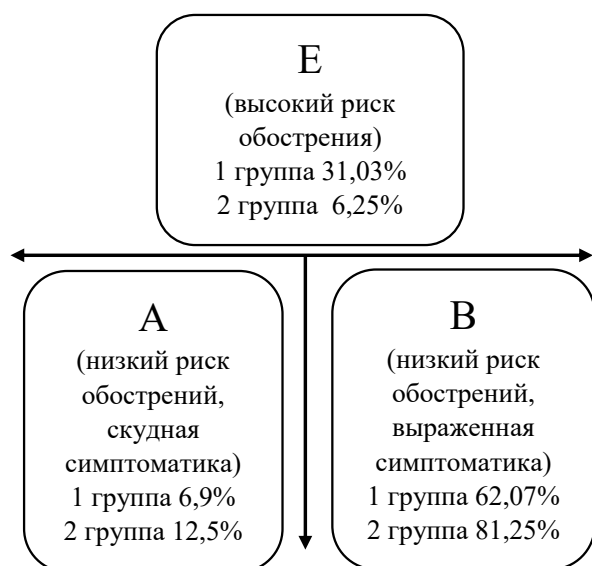


Рис.1. Процентное соотношение по категориям среди исследуемых групп согласно GOLD 2023 г.

анализе характеристик инфильтрата в 1 группы у 17 пациентов выявлен интерстициальный инфильтрат (58,62%), альвеолярный у 12 (41,38%), во 2 группе интерстициальное поражение легких у 4 пациентов (25%), альвеолярное у 12 (75%) ($x_2=4,683$, $p<0,05$). Жидкость в плевральных полостях по данным УЗИ была обнаружена у 31,03% пациентов 1 группы и у 12,5% второй ($F=0,279$, $p>0,05$). При этом у пациентов с заболеваниями ССС чаще встречался двухсторонний выпот (66,6%), Me жидкости в 1 группе 56 мл ($Q_1=36,5$ мл, $Q_3=106,75$ мл, $W=0,763$). Для установления возбудителя всем пациентам было проведено микроскопическое исследование мокроты и промывных вод, микробиологическое исследование мокроты, а также ПЦР на РНК SARS-CoV-2 и ИХА на антитела к SARS-CoV-2. У пациентов с кардиоваскулярной патологией в 37,9% случаев были выделены возбудители, среди которых COVID-19 (24,14%), *Candida albicans* (3,45%), *Acinetobacter baumannii* (3,45%), грамм положительная (3,45%) и смешанная флора (3,45%). У пациентов без сердечно-сосудистой патологии возбудитель установлен в 43,75%, выделена смешанная флора (18,75%), грамм положительные коки (6,25%), *Candida albicans* (6,25%), *Pneumocystis jirovecii* (6,25%), COVID-19 (6,25%) ($x_2=0,145$, $p>0,05$).

Выводы

1. Учитывая, что пневмония у пациентов с ХОБЛ и заболеваниями ССС чаще возникает в пожилом возрасте, носит двухсторонний полисегментарный характер с интерстициальной инфильтрацией легких, и двухсторонним выпотом, а также наличие расширения легочной артерии и снижения фракции выброса, можно предположить наличие легочной гипертензии и застоя по малому кругу кровообращения, что влечет за собой снижение резистентности легочной ткани к возбудителям, создавая благо-

приятные условия для их размножения.

2. Пациенты с поражением сердечно-сосудистой системы оказались более подвержены инфицированию вирусом SARS-CoV-2, а учитывая отсутствия установленного возбудителя у большинства пациентов при использовании различных методов, можно предположить вирусную этиологию заболевания.

3. ХОБЛ является не только сопутствующей патологией, но и причинным фактором как в развитии поражения сердечно-сосудистой системы, так и пневмонии. В обеих исследуемых группах чаще встречалось ХОБЛ GOLD2, группа В, что свидетельствует о том, что пациенты с выраженной симптоматикой и начальным ограничением воздушного потока, чаще страдают пневмонией, чем пациенты с более худшими показателями спирометрии.

Литература

- Бакина, А. А. Аспекты изучения хронической обструктивной болезни легких / А. А. Бакина, Ю. Ю. Шегорцова // Амурский медицинский журнал. – 2019. – 1(25). – С. 55-58.
- Listings of WHO's chronic obstructive pulmonary disease – Text: electronic // World Health Organization: website. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease> (access date: 08.07.2024).
- Овчаренко, С. П. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? / С. П. Овчаренко // РМЖ. – 2018. – 10(1). – С. 36-39.
- Кушникова, П. П. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: клиничко-патогенетические особенности и диагностика / П. П. Кушникова, В. Е. Граудина // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019-1(39). – С. 8-13.
- Шпагин, П. С. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: клиничко-функциональные и молекулярно-генетические особенности / П. С. Шпагин, О. С. Котова, Т. П. Поспелова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – 9(4). – С. 56-65.
- Юдин, А. А. Острая интерстициальная пневмония на фоне декомпенсированной застойной сердечной недостаточности: принципы лечения на примере клинического случая / А. А. Юдин, А. А. Юдин, В. К. Татарникова [и др.] // Лечебное дело. – 2017. – №2. – С. 88-95.
- Lee, J.H. Risk of Pneumonia Associated with Inhaled Corticosteroid in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Korean Population-Based Study / JH Lee, YH Park, DR Kang [et al.] // Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2020. – 29(15) – P. 3397-3406.
- Listings of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2024 GOLD REPORT GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2024 Report – Text: electronic // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: website. – URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (access date: 08.07.2024)
- Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2020.
- Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. 2023.
- Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2022.
- Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020.
- Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2022.
- Полякова, О. В. Арабидзе Григорий Гурамович Хроническое легочное сердце: классификация, клиника, диагностика, лечение. / О. В. Полякова, Г. Г. Арабидзе // CardioСоматика. – 2011. – 2(1). – 81-86.

«Трудный» пациент с холестатическим заболеванием печени: клинический случай

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

A “difficult” patient with cholestatic liver disease: a clinical case

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

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

Ключевые слова: холестатические заболевания печени, первичный билиарный холангит, биопсия печени, урсодезоксихолевая кислота

Резюме

«Трудный» пациент с холестатическим заболеванием печени: клинический случай

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

Хронические диффузные заболевания гепатобилиарной системы остаются трудной задачей для распознавания в обычной клинической практике, результаты лабораторных и инструментальных исследований не всегда позволяют определить ведущий синдром, а, следовательно, нозологическую форму. В этой проблеме особое место занимают холестатические заболевания печени в виду отсутствия достоверных специфических маркеров холестаза и необходимости проведения исследований экспертного уровня, включая генетические исследования и оценку морфологического исследования печени. Вместе с тем, на сегодняшний день этот долгий и трудный путь может быть реализован своевременной постановкой клинического диагноза и максимально ранним назначением патогенетической терапии.

Ключевые слова: холестатические заболевания печени, первичный билиарный холангит, биопсия печени, урсодезоксихолевая кислота

Abstract

A “difficult” patient with cholestatic liver disease: a clinical case

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

Chronic diffuse diseases of the hepatobiliary system remain a difficult task for recognition in routine clinical practice; the results of laboratory and instrumental studies do not always allow us to determine

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. kliga3@yandex.ru

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

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

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

the leading syndrome, and, consequently, the nosological form. In this problem, cholestatic liver diseases occupy a special place due to the lack of reliable specific markers of cholestasis and the need for expert-level studies, including genetic studies and assessment of the morphological study of the liver. At the same time, today this long and difficult path can be realized by timely clinical diagnosis and the earliest possible prescription of pathogenetic therapy.

Key words: cholestatic liver diseases, primary biliary cholangitis, liver biopsy, ursodeoxycholic acid

Холестатические заболевания печени остаются сложной для диагностики и верификации нозологической формы клинической проблемой в силу целого ряда факторов: могут носить как наследственный, так и приобретенный аутоиммунный характер, редко встречаются в практике, длительно протекают бессимптомно, в том числе с нормальными показателями рутинных биохимических маркеров холестаза: таких, как щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза, без желтухи и других клинических признаков хронического диффузного заболевания печени. Эпоха «омики» привела к появлению множества холестатических индикаторов, однако ни один клинически применимый биомаркер для конкретного холестатического заболевания не определен. Критерии идеального биомаркера, а также сложные молекулярные пути при холестатических заболеваниях печени свидетельствуют о сценарии, в котором несколько биомаркеров, происходящих из разных доменов, будут оцениваться одновременно [1].

Иммуноопосредованные холангиопатии представляют собой хронические холестатические заболевания, развитие которых обусловлено ауто- и аллоиммунитетом. К ним относятся первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит, реакция «трансплантат против хозяина» и отторжение печеночного аллотрансплантата, хотя некоторые исследования также рассматривают билиарную атрезию как заболевание, связанное с измененным иммунитетом. Эти заболевания поражают желчное дерево на разных уровнях и в разной степени, а также могут поражать перибиллиарные железы [2].

Иммуноопосредованные холангиопатии (ИОХ) характеризуются скоплением активированных ауто- или алло-реактивных Т-лимфоцитов в месте деструкции желчных протоков, поскольку регуляторная Т-клетка является основным эффектором в инициации процесса [3-5]. В результате этого происходит накопление желчи в гепатоцитах и желчевыводящих путях, задержка компонентов желчи в крови (желчных кислот, липидов, билирубина) в результате уменьшения канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и/или органических анионов (билирубина, желчных кислот), Повреждение клеток печени (гепатоцитов) или клеток желчных протоков (холангиоцитов) приводит к широкому диапазону клинических проявлений – от отдельных нарушений биохимических показателей функции печени до острой печеночной недостаточности

или злокачественных образований в гепатобилиарной системе (например, холангиокарциномы) [6]. Поскольку характер течения ИОХ без лечения носит прогрессирующий характер и может привести к тяжелым поражениям печени и билиарной системы в виде вторичного билиарного цирроза, гепатоцеллюлярной карциноме, холангиокарциноме, своевременное распознавание холестатических заболеваний печени является приоритетной задачей диагностики.

Приводим клинический случай «трудного» пациента с хроническим диффузным заболеванием печени, при котором синдром холестаза был распознан только через 2 года от момента первичной диагностики, а нозологическая форма – еще через год.

Пациент К, 1979 года рождения, 44 лет

Впервые узнал о изменениях «показателей печени» в возрасте 26 лет (2005 год), когда при сдаче донорской крови было выявлено повышение активности трансаминаз более, чем в 20 раз. Так как на тот момент ежедневно употреблял алкоголь, далее за медицинской помощью не обращался, самостоятельно никаких дополнительных исследований не проводил. Последующие 16 лет чувствовал себя удовлетворительно, продолжал употреблять алкогольные напитки (6 единиц алкоголя ежедневно и 25-30 единиц – в пятницу и субботу). В 2021 году впервые отметил появление желтухи, что послужило основанием для обращения за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. По данным предварительного амбулаторного обследования показатели крови: холестерин – 17 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 371 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 203 Ед/л, билирубин общ. – 52,7 мкмоль/л, гамма-глобулин – 26%; HBsAg, A-HCV сум. – отриц.; ANA, LKM, AMA-M2 – отриц. По результатам УЗИ органов брюшной полости размеры печени увеличены, паренхима – незначительно повышенной эхогенности; внутривенные желчные протоки не расширены; холедох диаметром 5,5 мм, просвет его свободен; портальная вена – 13 мм; селезенка 138 x 56 мм, селезеночная вена – 6 мм. В феврале 2021 года госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение 3-го уровня оказания медицинской помощи для планового обследования, уточнения диагноза и дальнейшей лечебной тактики. С момента пожелтения глаз пациент категорически отказался от приема алкогольных напитков, на день госпитализации абсти-

Динамика биохимических показателей

Дата	Билирубин общ.	Билирубин пр.	ЩФ	АЛТ	АСТ	
31.05.21	54,6	44,55	-	456,3	209,0	3025,5
22.06.21	33,4	27,11	789,2	323,4	175,7	1747,5

нения – 36 дней. По данным выписного эпикриза при оценке объективного статуса общее состояние средней степени тяжести; сознание ясное, ориентирован в месте и времени, контактен. Индекс массы тела – 22,6 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовой окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык чистый, влажный. Живот симметричный, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. В анализах крови: ускоренное СОЭ до 46 мм/ч, АЛТ – 665,4 Е/л, АСТ – 259,2 Е/л, билирубин общ. – 40,4 мкмоль/л, прямой – 24,1 мкмоль/л; щелочная фосфатаза (ЩФ) – 2047,7 Е/л; гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ) – 3217,7 Е/л; антитела к антигенам «печеночного профиля» не обнаружены; анализ крови на маркеры вирусных гепатитов А, В, С, D – отрицательный; УЗИ ОБП + эластометрия печени, заключение: УЗ – признаки диффузных изменений поджелудочной железы, гепатомегалии, фиброз по шкале METAVIR F4. По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) варикозно расширенных вен пищевода не выявлено. Установлен клинический диагноз алкогольной болезни печени: хронический гепатит, умеренной степени активности, F4 – стадия фиброза. В стационаре проведена инфузионная, гепатопротекторная терапия. При выписке рекомендовано продолжить прием адеметионина 800 мг/сут., фосфоглива форте 3 капс./день – 4 недели. При контроле биохимических показателей через 3 месяца после выписки из стационара не отмечено существенной положительной динамики: АЛТ – 456,3 Е/л, АСТ – 209 Е/л, билирубин общий – 54,6 (прямой – 44,55) мкмоль/л, ГГТ – 3025 Е/л; контроль уровня ЩФ не проводился. На амбулаторном этапе была скорректирована гепатопротекторная терапия – добавлен легалон в стандартной терапевтической дозе. Пациент продолжался придерживаться полной абстиненции. При контроле показателей крови через месяц сохранялся повышенный уровень трансаминаз крови (АЛТ – 323,4 Е/л, АСТ – 175,7 Е/л), ГГТ – 1747,5 Е/л, гипербилирубинемия – 33,4 (прямой – 27,1) мкмоль/л. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии направлен в терапевтическое отделение по месту жительства, где находился с 16.06.2021 по 29.06.2021 с диагнозом хронический гепатит, неуточненного генеза, высокой степени активности. Проводилась гепатопротекторная терапия (фосфоглив в/в), отмечалась незначительная

положительная лабораторная динамика (Табл. 1).

После выписки из стационара продолжал рекомендованный прием адеметионина, однако при контроле биохимических показателей не отмечалось существенной динамики активности цитолиза в течение последующего года:

АЛТ 247,2 -178,2-306,2-213,3-203,4-210,7 Е/л;

АСТ 142-98,5-179,1-114,2-107,7-113,0 Е/л;

ГГТ 2154-1185,9-2712,2-1345,6-1454,4 Е/л;

Билирубин 26,5-17,6-43,25-24,66-31,3 мкмоль/л.

В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии повторно госпитализируется в гастроэнтерологическое отделение 3-го уровня оказания медицинской помощи, где находился с 03.08.2022 по 15.08.2022 г. Результаты обследования в стационаре: АЛТ – 224,3 Е/л, АСТ – 113,8 Е/л, билирубин 40,9-27,2-13,7 мкмоль/л, ЩФ – 1056,2 Е/л, ГГТП – 1441,2 Е/л, гамма-глобулины – 19,6%. Антитела к антигенам «печеночного профиля» не обнаружены. Маркеры вирусных гепатитов В, С – отрицательные. УЗИ ОБП – сонографические признаки диффузных изменений поджелудочной железы, фиброзных изменений печени, гепатоспленомегалии. Эластометрия печени: F2 – F3 стадия фиброза. Выписан с диагнозом: Алкогольная болезнь печени, хронический гепатит умеренной степени активности, F2 – F3 стадия фиброза. В рекомендациях при выписке впервые рекомендуется прием урсодезоксихолевой кислоты в дозе 1250 мг/сутки. Динамика биохимических показателей в течение последующих 10 месяцев с интервалом 2,5-3 месяца такова:

АЛТ 158,8-157,6-190,3-149-169,8-174,5 Е/л;

АСТ 146,8-81,9 -105,8-96,5-87,4 Е/л;

ГГТ 963-1023,1-1107,8-1231-1242 Е/л;

Билирубин 22,4-37,32-49,93-30,26-24,74 мкмоль/л;

ЩФ 980-391,7-305,6-387,5 Е/л

В связи с нестабильной положительной динамикой показателей биохимических «печеночных проб» – повышением показателя АЛТ, ГГТ, ЩФ по сравнению с предыдущим значением, – направлен на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение. В стационаре с 09.06.2023 по 20.06.2023 проведено обследование – показатели анализов крови: АЛТ – 239,7 Е/л; АСТ – 152,8 Е/л; билирубин 31,6 мкмоль/л за счет прямой фракции; холестерин – 12,6 ммоль/л, ЛПНП – 8,62 ммоль/л, триглицериды – 2,7 ммоль/л; ЩФ – 1040,7 Е/л; ГГТ – 1327,8 Е/л, индекс НОМА – 3,9. ЭГДС от 19.06.2023, заключение: эритематозная гастробульбопатия; уреазный тест отрицательный. УЗИ ОБП от 19.06.2023: поджелудочная железа не увеличена: передне-за-

дний размер головки 31 мм, тела – 14 мм, хвоста – 22 мм, контуры умеренно волнистые, структура однородная, экзогенность средняя, Вирсунгов проток не расширен. Печень увеличена: вертикальные и передне-задние размеры, соответственно, по срединной линии – 104 x 100 мм, по правой среднеключичной – 139 x 150 мм, по передне-подмышечной – 145 мм. Контур ее ровный, структура диффузно неоднородная за счет разнокалиберных гиперэхогенных участков с четкими неровными контурами, местами склонных к слиянию, максимальной протяженностью 33 мм – участки фиброза. Экзогенность повышена. Внутривенные желчные протоки не расширены. Портальная вена внутренним диаметром 15 мм. Холедох диаметром 3,5 мм, просвет его свободен. Желчный пузырь овальной формы, с перегибом в области шейки, размерами 63x22 мм, стенка его не утолщена, в области шейки полип размером 3 мм. Селезенка размерами 137x62 мм, однородна. Селезеночная вена 8 мм, проходима. В брюшной полости и малом тазу свободной жидкости не выявлено. Паракавальные л/узлы не увеличены. В стационаре проведено лечение: ремаксол в/в, фосфоглив форте – перорально. Выписан с диагнозом: Неалкогольный стеатогепатит, умеренной степени активности. Холестероз желчного пузыря. После выписки рекомендовано возобновить прием УДКХ в течение 3-х месяцев, адеметионин – в течение месяца.

Динамика биохимических показателей через 8 недель после выписки из стационара:

АЛТ 239,7-451,9 Е/л;

АСТ 152,8-223,1 Е/л;

ГГТ 1327,8-2064 Е/л;

Билирубин 31,6-37,7 мкмоль/л;

ЩФ 1040,7-816 Е/л.

В связи с отрицательной динамикой биохимических показателей, консультирован кафедральным консилиумом под председательством заведующей кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), д.м.н., профессора И. Л. Кляритской. Впервые установлен диагноз хронического холестатического гепатита, доза УДКХ увеличена до 1500 мг/день. Решением консилиума направлен на консультацию с целью решения вопроса о проведении экспертной биопсии печени в отделение гепатологии Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

По данным выписного эпикриза:

«...Пациент обследован в отделении гепатологии, по результатам лабораторных анализов: незначительная гипербилирубинемия: билирубин общий 35,6 мкмоль/л, билирубин прямой – 16,2 мкмоль/л; выраженная дислипидемия: холестерин 11,91 ммоль/л, триглицериды 2,78 ммоль/л, ЛПНП 8,61 ммоль/л, ЛПОН – 1,26 ммоль/л, ЛПВП 2,04 ммоль/л (дислипидемия 26 типа по Фредриксону). Также повышение печеночных

трансаминаз АЛТ 190 Ед/л, АСТ 122 Ед/л, повышенные показатели холестаза: ЩФ 402 Ед/л, ГГТ 911 Ед/л.

По данным УЗИ ОБИ признаки увеличения размеров и выраженных диффузно-очаговых изменений печени (минимальная неровность контуров); синдрома портальной гипертензии (спленомегалия, небольшое расширение портальной вены); незначительно выраженных диффузных изменений поджелудочной железы; лабильной деформации желчного пузыря; диффузных изменений селезенки. По данным ЭГДС: эндоскопическая картина гастрита с атрофией слизистой С 2 по Kimura-Takemoto (ранее проведено лечение Н.р, показано проведение контрольного исследования для исключения Н.р.). Пациент был консультирован генетиком для исключения наследственных форм холестаза, взяты лабораторные анализы, результаты в работе.

После чего проведена пункционная биопсия печени: В препаратах серийные срезы трёх столбиков ткани печени размером 0,8; 0,9 и 1,0 см, содержащие 16 портальных трактов среднего и мелкого калибра и 13 центральных вен, окрашенные гематоксилином-эозином и пикросириусом. Дольковое и балочное строение прослеживается не везде: портальные тракты значительно расширены, вытянуты, многие имеют звездчатую форму из-за отходящих от них длинных фиброзных септ, многие из которых порто-портальные, некоторые – порто-центральные; выражен склероз стенок центральных вен и перивенулярный, местами септальный фиброз: выраженная очаговая капилляризация синусоидов, в том числе перипортальных. Умеренный полиморфизм и анизокариоз гепатоцитов. Умеренная очаговая гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов. Слабая очаговая мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (до 25%) (I+). Фрагменты цитоплазмы некоторых гепатоцитов напоминают «матовое стекло». Цитоплазма части перипортальных гепатоцитов имеет «пенистый вид». Небольшое количество апоптозных телец, окрашенных билирубином. Небольшое количество некрозов гепатоцитов (от 1-3 до 4-6 клеток) с лимфо-макрофагальной с примесью лейкоцитов инфильтрацией; детрит местами окрашен билирубином. В цитоплазме многих преимущественно перипортальных гепатоцитов буро-коричневые мелкие и крупные гранулярные включения. Умеренное количество зияющих билиарных розеток гепатоцитов, в их просветах – хлопья зеленовато-бурого цвета. Умеренное количество очажков билиарной метаплазии разных размеров с признаками холангиопатии (неравномерное расширение просветов и извитой ход протоков; умеренный полиморфизм и отёк билиарного эпителия) и отдельными перидуктальными лейкоцитами. Умеренная диффузная гипертрофия клеток стенки синусоида. В просветах синусоидов единичные лимфоциты и макрофаги. Жировая дистрофия отдельных купферовских клеток. Портальные тракты отёчны. Инфильтрация умеренная очагово-распро-

странённая, представлена лимфо-макрофагальными клетками с примесью единичных нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов. Умеренное количество неглубоких перипортальных некрозов гепатоцитов. Дуктопения: междольковые желчные протоки отсутствуют в 9 (56%) из 16 портальных трактов. На периферии некоторых портальных трактов слабая очаговая пролиферация желчных дуктулов. Умеренный склероз портальных трактов.

ИГА по Knodell: 3-1-3-3 (10); стадия фиброза: 3

Морфологическая картина хронического гепатита умеренной гистологической активности с паренхиматозно-канальцевым билирубиностазом и дуктопенией, стадия фиброза 3.

Заключение: У пациента по результатам анализов, истории болезни и морфологического заключения можно констатировать хроническое холестатическое заболевание печени, которое протекает с признаками воспаления и прогрессирующего фиброза.

Морфологическая картина не противоречит диагнозу первичный билиарный холангит. Против данной гипотезы – манифестация заболевания в возрасте около 20 лет и мужской пол.

С учетом полученных данных генетического исследования (основные гены панели холестаза отрицательные), генетически обусловленного заболевания печени не выявлено.

Таким образом, у пациента можно думать о варианте течения первичного билиарного холангита. Прогноз обусловлен ответом на УДХК в адекватной весу дозе. Оценка эффекта через 1 год после приема УДХК

Диагноз: Первичный билиарный холангит с выраженным фиброзом.

Рекомендовано: Продолжить терапию УДХК в прежней дозе (1500 мг/сут).

На фоне терапии проводить тщательный лабораторный контроль.

Обсуждается возможность добавления безофибрата.

После консультации липидолога решение вопроса о коррекции дозы статинов».

По рекомендации липидолога к проводимой терапии добавлен розувастатин в дозе 20 мг/сут, который пациент принимает в комбинации с УДХК. По данным лабораторного контроля через 3 месяца от начала приема розувастатина отмечается положительная динамика липидограммы (снижение уровня общего холестерина до 6,48 ммоль/л, ЛПНП – 3,43 ммоль/л) при сохраняющихся показателях трансаминаз крови на 3,6 верхней границы нормы (ВГН), билирубин на уровне 35,1 мкмоль/л за счет прямой фракции, ГГТ – 15 ВГН.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности своевременного распознавания синдрома холестаза в рутинной клинической

практике, его длительное течение без клинических проявлений, трудности верификации нозологической формы в виду отсутствия патогномоничных клинико-лабораторно-рентгенологических маркеров. Следует отметить, что своевременное распознавание холестатических заболеваний, определение нозологии обосновано не только возможностью оценки прогноза для жизни и здоровья, но и возможностями влияния на этот прогноз путем раннего назначения препарата УДХК в адекватных массе тела дозе и продолжительности приема. В многочисленных исследованиях (Pares A. Et al., 2006, Yfrms M.H. et al., 2019) показано, что длительная терапия УДХК достоверно увеличивает продолжительность жизни [7]. Однако, несмотря на то, что терапия УДХК, в частности у пациентов с первичным билиарным холангитом, замедляет прогрессирование заболевания, более трети пациентов остаются в группе риска неблагоприятных событий, таких как необходимость трансплантации печени, развитие ГЦР и вторичного билиарного цирроза, смерти. Высокую прогностическую точность демонстрируют шкалы, разработанные Global PBC Study Group (<http://www.globalpbc.com/globe>) и консорциумом UK-PBC (www.uk-pbc.com) на основе систем количественной оценки с учетом стадии заболевания и ответа на терапию.

Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность врачам отделения гепатологического Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России д.м.н., профессору Маевской Марине Викторовне, к.м.н. Жарковой Марии Сергеевне за оказанную помощь в определении клинического диагноза «сложного» больного.

Литература

1. Pieters, A., Gijbels, E., Cogliati, B., Annaert, P., Devisscher, L., & Vinken, M. (2021). Biomarkers of Cholestasis. *Biomarkers in Medicine*, 15(6), 437-454. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0691>
2. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, Cataldo I, Covelli C, Mangia A, Guido M. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*. 2021 Jun;113(3):170-184. doi: 10.32074/1591-951X-245. PMID: 34294935; PMCID: PMC8299325.
3. Zen Y, Hübscher SG, Nakanuma Y. Bile duct diseases. Burt AD, Ferrell LD, Hübscher SG, eds. *MacSween's pathology of the liver*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018, p. 515.
4. Zhang W, Sharma R, Ju ST, et al. Deficiency in regulatory T cells results in development of antimitochondrial antibodies and autoimmune cholangitis. *Hepatology* 2009;49:545-552.
5. Sasaki M, Ikeda H, Sawada S, et al. Naturally-occurring regulatory T cells are increased in inflamed portal tracts with cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 2007;60:1102-1107.
6. Полунина Т.Е. Холестатические заболевания печени: алгоритмы диагностики и лечения. *РМЖ*. 2021;6:81-87.
7. Аутоиммунные заболевания печени: этиопатогенез, диагностика и лечение / Е.В. Сказываева, П.Г. Бакулин, С.П. Ситкин, М.П. Скалинская.- М.: Прима Принт, 2024. – 172 с
8. Диагностика и тактика ведения первичного билиарного холангита: клинические рекомендации EASL. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 | 145-172

Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

Уважаемые авторы!

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

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

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

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

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

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

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

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

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

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

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

Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках. Список литературы оригинальных статей не должен превышать 15 источников, а для лекций и обзоров - 40 источников.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция КТЖ