

Крымский Терапевтический Журнал

Crimean Journal of Internal Diseases

Темы номера

*Долговременная терапия ГЭРБ
ингибиторами протонной помпы*

*Европейские рекомендации 2017 г.
по клапанной болезни сердца*

*Современные аспекты диетотерапии
в Российской Федерации*

*Клиническая картина дисфункции
протеза клапана*



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

ISSN 2307-5236

Крымский терапевтический журнал

*Журнал индексируется в
научометрической базе
«Российский индекс научного
цитирования» (РИНЦ)*

Crimean Journal of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

Выходные данные

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

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

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

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

№2, 2018 г.

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

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

Подписной индекс по каталогу Роспечати - 80109

Е-mail: crimtj@mail.ru
Интернет-сайт: crimtj.ru

Тираж: 1000 экз.

Телефон +7 9787340543

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

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Подписано в печать 15.06.2018 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

А.П. Балабанцева, г. Симферополь

Редакционный совет:

Н.В. Иванова, г. Симферополь

В.П. Чуланов, г. Москва

А.А. Шептулин, г. Москва

И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург

А.С. Трухманов, г. Москва

Н.В. Костенко, г. Астрахань

М.В. Маевская, г. Москва

Н.Н. Каладзе, г. Симферополь

Hasan Ozkan, Анкара, Турция

А.В. Кубышкин, г. Симферополь

А.В. Петров, г. Симферополь

С.И. Жадько, г. Симферополь

©Крымский терапевтический журнал

Crimean Federal University named after
VI Vernadsky, Medical Academy named after
S.I. Georgievsky

ISSN 2307-5236

Crimean Journal of Internal Diseases

*The journal is indexed in the
scientometric database "Russian
Science Citation Index"*

Крымский терапевтический журнал

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

Frequency: quarterly

Published from 2004.

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

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

#2, 2018

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

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

E-mail: crimtj@mail.ru

Internet site: crimtj.ru

Phone: +7 9787340543

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

Irina 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

AP Balabantseva, 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

- Долгосрочная терапия ГЭРБ ингибиторами протонной помпы.....5
И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова

Мировые новости

- Европейские рекомендации 2017 г. по клапанной болезни сердца. Диагностика и лечение пациентов с аортальным стенозом.....15
О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова

- Особенности кардиореабилитации пациентов после проведения коронарного шунтирования. Основные положения российских клинических рекомендаций. 20
Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Н.В. Жукова, Т.В. Кучеренко

В помощь практическому врачу

- Современные аспекты диетотерапии в Российской Федерации.....26
И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, Е.И. Григоренко, Е.И. Стилиди, Е.О. Шелихова

Оригинальные исследования

- Степень профессионального риска и оценка уровней цитокинов в ранней диагностике и прогнозировании профессиональных заболеваний легких 32
С.А. Бабанов, Д.С. Будаи

- Эффективность различных мукоадгезивных средств при лечении эрозивной формы красного плоского лишая.....39
Ю.М. Федотова, И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова

- Особенности развития кариозного процесса у больных ювенильным ревматоидным артритом.....44
О.П. Галкина

- Анафилактический шок в стоматологической практике. Профилактика и неотложная помощь.....50
Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец, Д.А. Веревошкин

- Клиническое значение тромбоцитопении при системной красной волчанке.....55
А.В. Петров, В.А. Белоглазов, А.С. Гаффарова, Е.Д. Родько, А.А. Петров

- Клиническая картина дисфункции протеза клапана 58
Д.В. Шатов, Е.А. Захарьян

- Нарушение гемостаза у пациентов, страдающих терминальной почечной недостаточностью.....63
В.Н. Устимова

История медицины

- Загадки подагры 67
И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, И.А. Иськова, Ю.А. Мошко, Г.А. Шахбазиди

Contents

Lectures and Reviews

- Long-term therapy GERD with proton pump inhibitors 5
I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova

World News

- 2017 ESC Guidelines for the management of valvular heart disease. Diagnosis and treatment of patients with aortic stenosis. 15
O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Y.A. Lutai, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova
- Features of cardiac rehabilitation field of patients after carrying out coronary bypass surgery. The main clauses of the Russian clinical recommendations. 20
Y.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Yu. Turna, N.V. Zhukova, T.V. Kucherenko

To help the practitioner

- Modern aspects of diet therapy in the Russian Federation 26
I.L. Kiliaritskaia, E.V. Maksimova, E.I. Grigorenko, E.I. Stilidi, E.O. Shelikhova

Original articles

- Degree of professional risk and estimation of cytokine levels in early diagnosis and prognosis of professional lung diseases.....32
S.A. Babanov, D.S. Budash
- Efficiency of various mucoadhesive drugs in treatment of erosive form of red plane 39
Y.M. Fedotova, I.V. Firsova, Yu.A. Macedonova
- Peculiarities of caries process development in patients with juvenile rheumatoid arthritis 44
O.P. Galkina
- Anaphylactic shock in stomatological practice. Prevention and emergency help 50
D.Yu. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets, D.A. Verevchkin
- Clinical significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus 55
A.V. Petrov, V.A. Beloglazov, A.S. Gaffarova, E.D. Rodko, A.A. Petrov
- Clinical picture of heart valve prosthesis' dysfunction 58
D.V. Shatov, E.A. Zakharyan
- Bleeding disorder in patients suffering from end-stage renal failure 63
V.N. Ustimova

History of medicine

- Mysteries of the gout 67
I.L. Kiliaritskaia, E.V. Maksimova, I.A. Iskova, Y.A. Moshko, G. Shakhbazidi

Долгосрочная терапия ГЭРБ ингибиторами протонной помпы

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

Long-term therapy GERD with proton pump inhibitors

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

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

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, долгосрочная терапия, эффективность, безопасность

Резюме

Долгосрочная терапия ГЭРБ ингибиторами протонной помпы

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

Применение ингибиторов протонной помпы при кислотозависимых заболеваниях является сегодня общепризнанным стандартом в лечении этих болезней.

Помимо выраженного антисекреторного эффекта, эти препараты, как и любые другие лекарственные средства, имеют свои побочные действия. Особенно интересует практического врача вопрос, насколько безопасен длительный, в некоторых случаях даже многолетний, приём этих лекарств, который может быть показан определённым категориям больных, например, при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищевода Барретта и на фоне длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Целью нашего обзора является попытка оценить соотношение между пользой и риском долговременной терапии ингибиторами протонной помпы на основании наиболее важных, с нашей точки зрения, исследований, доступных в мировой медицинской научной печати.

Как известно, наиболее часто длительный приём ИПП практикуется по поводу трёх основных видов гастроэнтерологической патологии: ГЭРБ, связанного с ней пищевода Барретта и с целями профилактики кровотечений при длительном приёме НПВП.

Несмотря на обилие возможных побочных эффектов от применения ИПП, складывается впечатление, что клиническую значимость подобных осложнений склонны переоценивать как практические врачи, так и специалисты-исследователи.

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

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

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

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

На основании анализа доступной нам литературы, мы сделали вывод, что, несмотря на большое количество исследований, общее качество доказательств неблагоприятных эффектов ИПП является недостаточным. Когда ИПП назначаются по показаниям, их преимущества, вероятно, перевесят их риски. Когда ИПП назначаются не надлежащим образом, эти скромные риски становятся важными, поскольку в этом случае, нет никакой потенциальной выгоды от применения ИПП. Следовательно, большинство солидных рандомизированных многоцентровых долговременных исследований, опирающихся на широкую доказательную базу, свидетельствуют о том, что длительное применение ИПП при лечении рефлюксной болезни, пищевода Барретта и НПВП гастро- и энтеропатии обосновано, если данные лекарственные препараты применяются по показаниям с учётом клинической картины заболевания, а их положительные эффекты превосходят возможные побочные действия.

Abstract

Long-term therapy GERD with proton pump inhibitors

I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova

The use of proton pump inhibitors (PPI) in acid-dependent diseases is now a universally recognized standard in the treatment of these diseases.

In addition to the pronounced therapeutic effect, these drugs, like any other medicines, have their side effects. The practical doctors particularly interested in the question of how safe is long-term taking of these medicines, which can be indicated to certain categories of patients, for example, in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD), Barrett's esophagus and in prolonged therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID).

The purpose of our review is to try to assess the relationship between the benefit and risk of long-term therapy with proton pump inhibitors based on the most important, from our point of view, researches available in the world medical scientific press.

As is known, the most often long-term admission of PPI is practiced in connection with three main types of gastroenterological pathology: GERD, the associated Barrett's esophagus and with the goal of bleeding prevention with long-term NSAID intake.

Despite the abundance of possible side effects from the use of PPIs, it seems that clinical practitioners and researchers are likely to overestimate the clinical significance of such complications.

Based on an analysis of the literature available to us, we concluded that, despite a large number of studies, the overall quality of evidence of adverse effects of PPIs is inadequate. When PPIs are appointed by indications, their benefits are likely to outweigh their risks. When PPIs are not properly prescribed, these modest risks become important, because in this case, there is no potential benefit from the use of PPIs. Consequently, the majority of reliable randomized, multicenter long-term studies based on a broad evidence base indicate that long-term use of PPI in the treatment of reflux disease, Barrett's esophagus and NSAIDs-induced gastro- and enteropathy is reasonable if these medications are used according to indications taking into account the clinical picture of the disease, and their positive effects are superior to possible side effects.

Список сокращений

АРХ – антирефлюксная хирургия
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИПП – ингибиторы протонной помпы
КРР – колоректальный рак
ЛАРХ – лапароскопическая антирефлюксная хирургия
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ПБ – пищевод Барретта
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
СНС – серьезные неблагоприятные события
RDA (Recommended Dietary Allowance) – рекомендуемая суточная норма потребления, принятая в США

Ингибиторы протонной помпы являются одними из наиболее широко используемых лекарственных препаратов в современной клинической практике. Первый представитель этой группы, омепразол, внесён в Примерный перечень ВОЗ Основных лекарственных средств — список важнейших лекарственных средств, составляемый Всемирной Организацией Здравоохранения, а также в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утверждаемый Правительством Российской Федерации.

Применение ингибиторов протонной помпы при кислотозависимых заболеваниях является сегодня общепризнанным стандартом в лечении этих болезней [1, 2, 3].

Помимо выраженного антисекреторного дей-

ствия, эти препараты, как и любые другие лекарственные средства, имеют свои побочные эффекты [4, 5, 6]. Особенно интересует практического врача вопрос, насколько безопасен длительный, в некоторых случаях даже многолетний, приём этих лекарств, который может быть показан определённым категориям больных, например, при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Барретта и на фоне длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

Целью нашего обзора является попытка оценить соотношение между пользой и риском долговременной терапии ингибиторами протонной помпы на основании наиболее важных, с нашей точки зрения, исследований, доступных в мировой медицинской научной печати.

Как известно, наиболее часто длительный приём ИПП практикуется по поводу трёх основных видов гастроэнтерологической патологии: ГЭРБ [7, 8], пищевода Барретта [9, 10] и с целями профилактики кровотечений при длительном приёме НПВП [11, 12].

Несмотря на обилие возможных побочных эффектов от применения ИПП, складывается впечатление, что клиническую значимость подобных осложнений склонны переоценивать как практические врачи, так и специалисты-исследователи.

Возможные побочные эффекты от применения ИПП и суммарная доказательность их потенциальных побочных эффектов представлены нами в табл. 1 [13].

Доказательность пользы от применения ИПП при лечении ГЭРБ, пищевода Барретта и в качестве профилактики при приёме НПВП по данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, приведена в таблице 2 [13].

Вначале рассмотрим недавнее исследование польских авторов, выполненное в 2015 году и посвящённое долговременной терапии новым ИПП – декслансопразолом, которое поднимает вопросы эффективности и безопасности применения ИПП в течение года [14].

Согласно медицинским показаниям, некоторые формы и осложнения ГЭРБ требуют, чтобы ИПП принимались на постоянной основе. К таким показаниям относятся, например, стадии эрозивного эзофagита C и D по Лос-Анджелесской классификации, метаплазия Барретта или стриктура пищевода. Поэтому стоит упомянуть результаты испытаний, демонстрирующие эффективность и безопасность декслансопразола в долгосрочной терапии (12 месяцев). В дополнение к оценке уровня гастрина, исследовались также морфологические особенности образцов биопсии слизистой оболочки, собранных во время последующих гастроскопий, с особым вниманием, посвящённым наличию либо отсутствию гиперплазии энтерохромаффинных клеток, признакам эпителиальной дисплазии или кишечной метаплазии. В данном исследовании не было обнаружено существенных отклонений указанных па-

раметров во время лечения, охватывающего 1 год. Как и при приёме других ИПП, уровень гастрина увеличивается более чем в два раза в течение первых 3 месяцев лечения, а затем стабилизируется без каких-либо клинических и морфологических последствий. Эффективность долгосрочной терапии с точки зрения контроля симптомов рефлюкса и улучшения качества жизни пациентов сохранялась в течение поддерживающего лечения в течение 1 года периода наблюдения.

Другое исследование по долговременному, до 1 года, применению декслансопразола проведено американскими исследователями в 2009 году [15]. Авторы проанализировали результаты нескольких клинических исследований. Число пациентов, проанализированных в день 1, через 3, 6, 9 и 12 месяцев, составляло 115, 113, 107, 96 и 81, соответственно, для декслансопразола MR 60 мг и 120, 107, 96, 86 и 67 – для декслансопразола MR 90 мг.

Были объединены данные 4270 пациентов, получавших декслансопразол MR 30 мг ($n = 455$), 60 мг ($n = 2311$) или 90 мг ($n = 1864$); лансопразол 30 мг ($n = 1363$); или плацебо ($n = 896$) в шести рандомизированных контролируемых исследованиях и 12-месячное исследование безопасности. Безопасность оценивали с помощью неблагоприятных событий, жизненно важных показателей, электрокардиограмм, клиническо-лабораторных данных и биопсий слизистой желудка. Неблагоприятные события были суммированы на 100 пациенто-месяцев воздействия.

Авторами получены следующие результаты. Число пациентов с частотой нежелательных явлений, вызванным лечением, превышающей единицу, на 100 пациентов в месяц, было выше в группах плацебо (24,49) и лансопразола (21,06), чем в любой группе декслансопразола MR (15,64-18,75). Меньшее число пациентов, получавших декслансопразол MR, прекращали терапию из-за неблагоприятного события ($P \leq 0,05$ против плацебо). Семеро пациентов умерли от событий, которые не были связаны с исследуемым препаратом. Средний уровень сывороточного гастрина повышался во всех группах, кроме плацебо; увеличение это не было связано с дозой. Представляется важным, что никаких клинических значимых изменений в биоптатах слизистой желудка при клинических исследованиях не наблюдалось. Гиперплазия эндокринных клеток, дисплазия и неоплазия не наблюдались. Исследователи пришли к заключению, что декслансопразол MR в дозе 30-90 мг при сроках приёма до 1 года имеет профиль безопасности, сопоставимый с профилем лансопразола.

Одним из наиболее заметных исследований, посвящённых долгосрочному лечению с применением ингибиторов протонной помпы, можно считать работу греческих авторов, результаты которого были опубликованы в журнале *The American Journal of Gastroenterology* в 2005 году [16]. Оно касается долгосрочной кислотосупрессивной терапии при

ГЭРБ при профилактике рецидива кольца Шацкого нижних отделов пищевода и является проспективным рандомизированным исследованием с плацебо-контролем.

Это исследование проводилось у 44 пациентов с симптоматическими кольцами Шацкого, которые были диагностированы эндоскопически и/или рентгенологически. Рандомизированная дилатация пищевода выполнялась в качестве амбулаторной процедуры за один сеанс. После соответствующей оценки с помощью манометрии пищевода и 24-часового амбулаторного мониторинга pH пищевода, пациенты с документированной ГЭРБ ($n=14$) лечились долгосрочной терапией омепразолом. Остальные пациенты были слепо рандомизированы для получения поддерживающего лечения либо омепразолом (пациенты группы А-15), либо плацебо (пациенты группы В-15). Возникновение необходимости восстановления проходимости пищевода после лечения по данным эндоскопии и / или рентгенографии рассматривалась как рецидив кольца. Частота рецидивов оценивалась во всех группах.

Всем больным назначалось лечение длительно – более 6 месяцев, максимально – до 48 месяцев.

Все бужирования выполнялись без значительных побочных эффектов. 18,2% пациентов (8 из 44,) имели один или несколько рецидивов, в среднем, после 19,0 месяцев. Пациенты с ($n=14$) или без ($n=30$) ГЭРБ были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, потреблению сигарет и алкоголя, диаметру просвета пищевода на уровне кольца, давлению покоя нижнего сфинктера пищевода, длительности дисфагии, необходимости приема антацидов в течение последующего периода и продолжительность наблюдения. Не было рецидивов кольца Шацкого в группе пациентов с документированной ГЭРБ (наблюдение [среднее $\pm$ SD]: $43,8 \pm 9,3$ месяца, диапазон: 27-62). В группе А (наблюдение [среднее $\pm$ SD]: $37,1 \pm 17,1$ месяца, диапазон: 11-66), у одного пациента наблюдался рецидив через 13 месяцев, тогда как в группе В (наблюдение [среднее $\pm$ SD]: $34,3 \pm 14,6$ месяца, диапазон: 10-58), у семи пациентов наблюдался рецидив после 19,9 (10,6) месяцев. Вероятность рецидива была выше у пациентов без терапии (группа В) ($p=0,008$). Таким образом, эти данные подтверждают гипотезу о том, что у пациентов с симптоматическими кольцами Шацкого антисекреторная поддерживающая терапия после бужирования может предотвратить рецидив кольца Шацкого. Столь длительный, до 4 лет, успешный приём ИПП может являться свидетельством достаточной безопасности и высокой эффективности долгосрочного лечения кислотозависимых заболеваний с применением ИПП.

Одним из первых обширных долгосрочных исследований, посвящённых лечению препаратами ИПП, является работа голландских авторов, Klinkenberg-Knol и соавторов, выполненная в 2000 году [17]. Своей задачей они поставили оценку эффективности и безопасности долгосрочного пода-

вления секреции кислоты. Примечательно, что в данной работе оценивалось состояние слизистой оболочки желудка путём получения биоптатов и его изменения под влиянием лечения ИПП. Авторы анализировали данные пациентов с рефрактерным рефлюкс-эзофагитом, которые проходили поддерживающую терапию в дозе ≥ 20 мг омепразола ежедневно в течение среднего периода в течение 6,5 лет (диапазон 1,4-11,2 года). Пациенты с тяжелым рефлюкс-эзофагитом, резистентные к длительной терапии антагонистами H_2 -рецепторов и не имевшие возможности проведения хирургического вмешательства, оценивались, по крайней мере, ежегодно для оценки наличия эндоскопического рецидива и гистологических изменений в теле желудка. Авторы получили следующие результаты: у 230 пациентов (средний возраст – 63 года при включении в исследование, 36% – ≥ 70 лет) было 158 рецидивов эзофагита в течение 1490 лет лечения (1 на 9,4 года), при этом отсутствовала значимая разница в частоте рецидивов между *Helicobacter pylori* – положительными и – отрицательными пациентами. Все пациенты продемонстрировали заживление во время продолжительной терапии омепразолом при той же или более высокой дозе. Годовая частота возникновения атрофии слизистой оболочки желудка составляла 4,7% и 0,7% у *H. pylori*-положительных и – отрицательных пациентов, соответственно, что наблюдалось главным образом у пожилых пациентов с умеренным или тяжелым гастритом на момент включения в исследование. У пациентов с исходно умеренным или тяжелым гастритом показатели были сходными: 7,9% и 8,4%, соответственно. Кишечная метаплазия тела желудка была редкой, и не наблюдалось никакой дисплазии или новообразований у данных пациентов. На основании полученных научных данных авторы из Амстердама сделали вывод о том, что долгосрочная терапия омепразолом (до 11 лет) является высокоэффективной и безопасной для контроля рефлюкс-эзофагита.

Существует мнение, что долговременное подавление кислоты ускоряет атрофический гастрит у *Helicobacter pylori* – положительных больных. Одними из первых ответ на этот вопрос пытались получить бельгийские исследователи, изучавшие влияние долгосрочной терапии лансопразолом на развитие атрофического гастрита [18]. Задачами этого исследования были изучение клинической и эндоскопической эффективности и динамика гистологической картины слизистой оболочки желудка на фоне пятилетней поддерживающей терапии лансопразолом в дозе 30 мг. Семьдесят восемь пациентов с эндоскопически доказанным эзофагитом наблюдались авторами в течение 5 лет. Биопсии, взятые в начале исследования, во время наблюдения и через 5 лет были получены ими у 73 пациентов. Авторами получены следующие результаты. Общий эндоскопический показатель рецидива ГЭРБ составил 14,1%. В начале исследования 34 пациента были отрицательными на *Helicobacter pylori* и 39

Суммарная доказательность потенциальных побочных эффектов ингибиторов протонной помпы [13]

Потенциальное неблагоприятное воздействие	Оцениваемые побочные действия	Общее качество доказательности
Болезнь почек	• Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда • Отсутствие дозозависимого эффекта	Очень низкое
Слабоумие	• Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда	Очень низкое
Трещина в кости	• Противоречивые результаты • Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда	Низкое или очень низкое
Инфаркт миокарда	• Результаты различаются между РКИ и наблюдательными исследованиями • Вторичный анализ данных РКИ • Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда	Очень низкое
Малый кишечный бактериальный рост	• Редкие данные • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда • Патогенетическая предвзятость	Низкое
Спонтанный бактериальный перитонит	• Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда	Очень низкое
Инфекция <i>Clostridium difficile</i>	• Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда	Низкое
Пневмония	• Результаты различаются между РКИ и наблюдательными исследованиями • Вторичный анализ данных РКИ • Небольшой клинический эффект • Отсутствие дозозависимого эффекта • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда • Патогенетическая предвзятость	Очень низкое
Недостаточность микроэлементов	• Противоречивые результаты • Небольшой клинический эффект • Отсутствие дозозависимого эффекта • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда	Низкое или очень низкое
Злокачественные опухоли ЖКТ	• Результаты различаются между РКИ и наблюдательными исследованиями • РКИ используют суррогатные исходы • Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда	Очень низкое

– положительными. Гистологически наблюдалось две атрофии, 25 антральных гастритов, 12 пангастритов. Через 5 лет гистологические изменения не наблюдались у *Helicobacter pylori*-негативных пациентов. В *Helicobacter pylori* – положительной группе у 20 пациентов развился пангастрит, у шести была нормальная гистология, а у одного – антральный гастрит. Увеличения роста кишечной метаплазии не наблюдалось, но имелась тенденция к регрессии атрофии в антруме и к увеличению степени атрофии слизистой в теле желудка. На основании своих исследований авторами были сделаны выводы: поддерживающая терапия с помощью лансопразола

в дозе 30 мг является эффективной. У *Helicobacter pylori* – положительных больных развитие железистой атрофии и кишечной метаплазии не ускоряется. Эрадикацию *Helicobacter pylori* следует рассматривать только из-за более высокого риска развития рака, связанного с хроническим гастритом, индуцированным инфицированием *Helicobacter pylori*.

Безопасность длительного применения ИПП по данным контролируемых рандомизируемых исследований SOPRAN и LOTUS оценивали в своей работе британские исследователи в 2015 году [19].

Анализировались результаты исследования SOPRAN, сравнивая долгосрочное использование

Табл. 2

Доказательность пользы от применения ИПП при лечении ГЭРБ, пищевода Барретта и в качестве профилактики при приёме НПВП [13]

Потенциальный побочный эффект	Оцениваемые побочные действия	Общее качество доказательности
ГЭРБ с эзофагитом или стриктурой	Возможность распространения наблюдаемого явления на нетяжёлый эзофагит Отсутствие долговременных данных	От умеренного до высокого
ГЭРБ без эзофагита или стриктуры	Возможность распространения наблюдаемого явления на относительно лёгкие симптомы Отсутствие долговременных данных Отсутствие данных об объективных исходах	Умеренное
Пищевод Барретта с ГЭРБ	Непрямые свидетельства, экстраполированные с ГЭРБ Отсутствие долговременных данных	От умеренного до высокого
Пищевод Барретта без ГЭРБ	Противоречивые результаты Небольшой эффект	Низкое
Профилактика кровотечений, вызванных приёмом НПВП	Возможность распространения наблюдаемого явления на относительно низкий риск кровотечения Отсутствие долговременных данных	Высокое

омепразола с оперативным лечением с открытым доступом и исследования LOTUS, в котором сравнивалось долгосрочное использование эзомепразола с лапароскопической АРХ.

Авторы этих исследований также оценивали безопасность длительного применения ИПП. В исследовании была поставлена следующая цель: оценить безопасность долгосрочной терапии ИПП омепразолом и эзомепразолом путем анализа данных рандомизированных исследований СОПРАН и ЛОТОС. Данные о безопасности были получены у пациентов в течение 12-летнего периода исследования SOPRAN (n=298) и 5-летнего периода исследования LOTUS (n=514). Авторами проанализированы серьезные неблагоприятные события (СНС) и изменения лабораторных показателей. По данным обоих исследований, о СНС сообщалось с одинаковой частотой в группах лечения ИПП и АРХ. Принимая во внимание временные рамки, количество смертельных СНС в двух исследованиях было низким в обеих группах лечения. Лабораторные исследования, включая общий анализ крови и показатели уровня ферментов печени, электролитов, витамина D, витамина B₁₂, фолата и гомоцистеина, не показали клинически значимых изменений с течением времени. Как и ожидалось, гастрин и хромогранин А были повышенными в группах, получавших лечение ИПП, с наибольшим увеличением этих показателей в течение первого года терапии. Исследователи сделали вывод о том, что в течение 5-12 лет непрерывной терапии ИПП никаких серьезных проблем безопасности не возникало.

Группой европейских исследователей из разных стран в 2016 году было проведено сравнение контроля кислотности через 5 лет после антирефлюксной хирургии и долговременного лечения

эзомепразолом [20]. Они поставили цель сравнить способность лапароскопической антирефлюксной хирургии (ЛАРХ) и эзомепразола контролировать рН пищевода на протяжении 5 лет у пациентов с хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Также изучали, имелась ли взаимосвязь между параметрами рН пищевода и желудка, как под влиянием лечения, так и без него, с долгосрочными результатами лечения. Авторами были проанализированы данные проспективного рандомизированного открытого исследования, сравнивающего эффективность и безопасность ЛАРХ с приёмом эзомепразола (20 или 40 мг/сут) в течение 5 лет у пациентов с ГЭРБ. Амбулаторные внутрипищеводные и внутрижелудочные 24-часовые данные мониторинга рН сравнивались между группами до ЛАРХ или до начала лечения эзомепразолом и через 6 месяцев и 5 лет спустя. Другая цель работы заключалась в оценке связи между исходными и 6-месячными параметрами рН и повышением дозы эзомепразола, появлением симптомов ГЭРБ и неудачей лечения в течение 5 лет у пациентов, получавших ЛАРХ или эзомепразол. Авторами были получены следующие результаты. В группе ЛАРХ (n=116) медиана 24-часового воздействия кислоты на слизистую пищевода составляла 8,6% в начале исследования и 0,7% через 6 месяцев и 5 лет (P < 0,001 по сравнению с исходным уровнем). В группе эзомепразола (n=151) медианное 24-часовое воздействие кислоты на слизистую пищевода составляло 8,8% на исходном уровне, 2,1% через 6 месяцев и 1,9% через 5 лет (P < 0,001, как для терапии ИПП против исходного уровня рН, так и ЛАРХ против эзомепразола). Желудочная кислотность была стабильной в обеих группах. У пациентов, которым потребовалось увеличение дозы до 40 мг/сут, наблюдался бо-

лее тяжелый рефлюкс в положении лёжа на спине в начале исследования, а после повышения дозы ИПП как экспозиция пищевода кислотой, так и кислотность желудка достоверно снижались ($P < 0,02$). Параметры пищевода и внутрижелудочного рН, как без лечения, так и под влиянием лечения, не позволяли предсказать вероятность рецидива симптоматики. Авторами были сделаны следующие выводы. В проспективном исследовании пациентов с хроническим ГЭРБ рефлюкс эзофагеальной кислоты значительно снижался как при ЛАРХ, так и при терапии эзомепразолом. Тем не менее, пациенты, получавшие ЛАРХ, имели значительно больший эффект в 24-часовом воздействии на пищеводную кислоту через 6 месяцев и 5 лет. Пищеводная и желудочная рН, как без лечения, так при лечении, не предсказывали долгосрочные результаты лечения. Аномально высокий рН в лежачем положении предсказывает необходимость в дальнейшем увеличении дозы эзомепразола. Таким образом, о скольконибудь значимых отрицательных эффектах ингибиторов протонной помпы при пятилетнем лечении в обследуемых группах больных выявлено не было.

Южнокорейские исследователи изучили вопрос о возможности влияния приёма ингибиторов протонного насоса на риск колоректального рака (КРР) в группах с низким уровнем риска. Для этого было проведено Корейское общенациональное проспективное когортное исследование [21]. Своей целью они поставили определение клинического значения долгосрочного применения ингибиторов протонной помпы для возникновения колоректального рака. Они провели популяционное проспективное когортное исследование с использованием базы данных общенациональных претензий в Корею, объединенной с данными национального медицинского обследования. Исследуемая когорта включала в общей сложности 451.284 участников, которые отслеживались для выявления случаев КРР с 2007 года. Были оценены и стандартизованы использование ИПП до даты индексирования с использованием системы «Определенная ежедневная доза». Авторы рассчитали коэффициенты риска и их доверительные интервалы на 95% для оценки взаимосвязи между использованием ИПП и возникновением КРР с использованием моделей пропорциональной регрессии коэффициента пропорциональности Кокса с корректировкой на потенциальные помехи. Был проведен анализ подгрупп влияния воздействия ИПП на развитие КРР, стратифицированного по риску КРР. Авторами были получены следующие результаты: наблюдалось 5.304 случая КРР в течение периода исследования в 2.908.152 человеко-лет. Использование ИПП не было связано с общим риском КРР. Частота КРР была выше среди людей, которые были пожилыми, мужского пола, страдали ожирением и чаще употребляли алкоголь, а также среди тех, у кого было чещ наблюдались сопутствующие заболевания. Дальнейший анализ подгрупп показал, что риск воздействия ИПП повышался ли-

нейно, зависимым от дозы способом, с количеством факторов риска КРР, для которых уровень риска считался низким. Таким образом, в группе с низким уровнем риска использование ИПП было связано с повышением риска КРР, хотя эта связь не перевешивала значение обычных факторов риска.

Сравнение эффективности и безопасности лечения рабепразолом в дозе 10 и 20 мг с плацебо в 5-летней поддерживающей терапии у пациентов, с ранее диагностированной эрозивно-язвенной ГЭРБ, было проведено группой авторов из Флориды в 2005 году [22]. Пациенты числом 497 были рандомизированы для приема однократной ежедневной дозы 10- или 20-мг рабепразола или плацебо. Первичной мерой эффективности было эндоскопически зарегистрированное отсутствие эрозий или язв пищевода. Через 5 лет частота рецидивов в обеих группах пациентов, получающих рабепразол, была значительно ниже, чем у получающих плацебо и составила для рабепразола в дозе 20 мг 11%, в дозе 10 мг – 23%, для плацебо – 63%. Соответственно, достоверность была $P < 0,001$ для рабепразола против плацебо, $P = 0,005$ для дозировки рабепразола 20 мг против 10 мг. Обе дозы рабепразола значительно превосходили плацебо в предотвращении рецидива частоты изжоги и улучшения качества жизни пациентов. Анализ неблагоприятных событий, результатов биопсии и лабораторных показателей не выявил доказательств наличия клинически значимых побочных эффектов 5-летнего применения ИПП. Авторами сделан вывод о том, что пятилетняя поддерживающая терапия рабепразолом для предотвращения рецидива эрозивного или язвенного ГЭРБ, эффективна и хорошо переносится пациентами.

Одним из наиболее важных документов, вышедших в последнее время, с нашей точки зрения, являются «Практические советы от AGA – оценка рисков, связанных с долгосрочным использованием ингибиторов протонной помпы. Экспертный обзор и практические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации» за 2017 год, опубликованные в журнале *Gastroenterology* [13].

Цель этого обзора – оценить риски, связанные с долгосрочным использованием ингибиторов протонной помпы, с упором на долгосрочное использование ИПП для трех распространенных показаний: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта и лекарственная профилактика пищеводных и гастродуоденальных кровотечений. Рекомендации, изложенные в этом обзоре AGA, основаны на мнениях экспертов и соответствующих публикациях из PubMed, EMBASE и Cochrane library (до июля 2016 года). Специалисты AGA в рассматриваемом нами обзоре дают некоторые практические рекомендации, по долговременному применению ИПП, в частности, следующие:

Рекомендация 1

Пациенты с ГЭРБ и осложнениями, связанными с кислотой (например, эрозивный эзофагит или пеп-

тическая стриктура), должны принимать ИПП для краткосрочного лечения, поддерживающего лечения и долгосрочного контроля симптомов.

Рекомендация 2

Пациентам с неосложненной ГЭРБ, которые отвечают на краткосрочный приём ИПП, следует впоследствии попытаться прекратить их приём или уменьшить дозу. Пациентам, которые не могут уменьшить дозу ИПП, следует рассмотреть возможность проведения амбулаторного мониторинга pH/импеданса пищевода, прежде чем выносить решение о пожизненном приёме ИПП, с целью дифференциальной диагностики ГЭРБ и функциональных синдромов. Лучшими кандидатами для такой тактики могут быть пациенты с преимущественно нетипичными симптомами или те, у кого нет явной предрасположенности к ГЭРБ (например, центрального ожирения, большой грыжи пищеводного отверстия диафрагмы).

Рекомендация 3

Пациенты с пищеводом Барретта и манифестным течением ГЭРБ, должны принимать ИПП длительное время.

Рекомендация 4

Для бессимптомных больных с пищеводом Барретта следует рассмотреть возможность использования долгосрочного приёма ИПП.

Рекомендация 5

Пациенты с высоким риском развития гастроудоденального или кишечного кровотечения, индуцированного приёмом НПВП, должны принимать ИПП, если приём НПВП продолжается.

Рекомендация 6

Дозу ингибиторов протонной помпы при долгосрочном приёме следует периодически пересматривать, так, чтобы больной принимал самую низкую эффективную дозу ИПП для управления его состоянием.

Рекомендация 7

Больным, долгосрочно принимающим препараты группы ИПП, регулярный приём пробиотиков для предотвращения инфекций, не показан.

Рекомендация 8

Пациентам – долгосрочным потребителям препаратов ИПП, не требуется повышать потребление кальция, витамина B₁₂ или магния выше границ, рекомендованных в «Recommended Dietary Allowances» (RDA) [23] для здоровых людей.

Рекомендация 9

Больным, длительно получающим лечение ИПП, не требуется регулярно проводить анализы или контролировать такие показатели, как минераль-

ная плотность костной ткани, уровень креатинина сыворотки, магния или витамина B₁₂.

Баланс между рисками и преимуществами при долгосрочном приёме ИПП

Специалисты AGA в своём обзоре подчёркивают, что, несмотря на длинный список потенциальных побочных эффектов, связанных с ИПП, качество доказательств, лежащих в основе этих данных, как правило, низкое и очень низкое. Кроме того, показатели абсолютного увеличения риска осложнений для отдельных пациентов являются скромными, особенно при назначении препаратов 1 раз в день. AGA рекомендует, чтобы при лечении осложненной ГЭРБ, неосложненной ГЭРБ с объективными доказательствами избыточной кислотности, пищевода Барретта с симптомами ГЭРБ и профилактики НПВП-индуцированных кровотечений у пациентов с повышенным риском, больные принимали ИПП на долгосрочной основе. Для тех больных, которые не относятся к этим категориям, отсутствие убедительных доказательств риска осложнений при длительном приёме ИПП означает, что соотношение риска и пользы долговременного приёма ИПП у них на сегодняшний день менее очевидно.

Какие меры могут быть использованы для смягчения потенциальных рисков долгосрочной терапии ИПП?

Смягчение потенциальных рисков ИПП достигается путем сокращения дозы ИПП или при применении дополнительных препаратов, снижающих конкретный вид риска. Литература, касающаяся сокращения дозы ИПП, редкая и почти полностью ограничена пациентами с неосложненным ГЭРБ. У большинства больных с неосложненной ГЭРБ кратность приёма ИПП может быть уменьшена с двух раз в день до одного [24]. В одном из исследований треть пациентов с неосложненной ГЭРБ, у которых были эффективны ИПП, успешно перешла на приём H₂-гистаминоблокаторов, а еще у 16% приём любых антисекреторных препаратов был полностью отменён [25]. Больным с неэрозивной ГЭРБ, которым приём ИПП не может быть полностью отменён, обычно вполне достаточна терапия по требованию [26]. Поскольку снижение ИПП по этому сценарию часто бывает успешным, специалисты AGA считают полезным периодически переоценку тактики лечения пациентов, находящихся на долгосрочном приёме ИПП, чтобы гарантировать, что им назначают самые низкие дозы, достаточные для контроля за их состоянием [13].

С другой стороны, пациентам с осложнённой ГЭРБ, обычно не удаётся успешно снизить дозу ИПП [27]. Наверное, наиболее сложной категорией пациентов являются те, кто хорошо отвечает на ежеднев-

ный приём ИПП, но не может снизить дозу ниже этого предела. Поскольку такие пациенты сталкиваются с необходимостью пожизненной терапии ИПП, AGA рекомендует выявлять доказательства связи данного заболевания с кислотой (например, путем проведения амбулаторного мониторинга pH / импеданса пищевода). Это тестирование, вероятно, выявит подгруппу пациентов, у которых существует очень низкая корреляция между симптомами и кислотными рефлюксами; у этих пациентов следует предпринять энергичные усилия для прекращения приёма или сокращения дозы ИПП [28].

Литература, касающаяся использования добавок для уменьшения потенциальных рисков долговременного лечения ИПП, также ограничена. Пробиотики никогда не тестировались на предмет их способности предотвращать инфекции у долгосрочных потребителей ИПП [29]. Поскольку абсолютные показатели частоты развития таких инфекций крайне низки, то по мнению специалистов AGA, пробиотики вряд ли принесут пользу в этой ситуации. Дополнительный приём кальция и витамина D не приводит к радикальному снижению риска переломов костей [30]. Поэтому маловероятно, что врачебная тактика регулярного дополнения лечения больных, долговременно принимающих ИПП, кальцием, витамином D или другими витаминами может принести пользу. Точно так же, AGA не рекомендует рутинное тестирование минеральной плотности костей или регулярный мониторинг уровня витаминов и минералов у больных – долгосрочных потребителей ИПП. Следует отметить, что если у взрослых лиц, длительно принимающих ИПП, наблюдаются показатели потребления по уровню кальция и витаминов ниже рекомендованных «Recommended Dietary Allowance» (RDA), то AGA рекомендует этим лицам назначать соответствующие лекарственные препараты, чтобы показатели потребления соответствовали рекомендациям RDA [31].

В целом, по мнению специалистов AGA, лучшая тактика смягчения потенциальных рисков длительного приёма ИПП на современном этапе – это избегать назначения ИПП, когда они не показаны, и уменьшать их дозу до минимальной, если они показаны больному.

Таким образом, на основании анализа доступной нам литературы, можно сделать вывод, что, несмотря на большое количество исследований, общее качество доказательств неблагоприятных эффектов ИПП является недостаточным. Когда ИПП назначаются по показаниям, их преимущества превышают потенциальные риски. Когда ИПП назначаются не надлежащим образом, эти скромные риски приобретают более важное значение, поскольку в этом случае, нет никакой потенциальной выгоды от применения ИПП. Следовательно, большинство солидных рандомизированных многоцентровых долговременных исследований, опирающихся на широкую доказательную базу, свидетельствуют о

том, что длительное применение ИПП при лечении рефлюксной болезни, пищевода Барретта и НПВП гастро- и энтеропатии обосновано, если данные лекарственные препараты применяются по показаниям с учётом клинической картины заболевания, а их положительные эффекты превосходят возможные побочные действия.

Литература

1. Hawkey, C.J., Karrasch, J.A., Szczepanski, L. et al, Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338:727–734.
2. Scheiman, J.M., Yeomans, N.D., Talley, N.J. et al, Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:701–710.
3. Chan, F.K., Wong, V.W., Suen, B.Y. et al, Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007;369:1621–1626.
4. Lazarus, B., Chen, Y., Wilson, F.P. et al, Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:238–246.
5. Haenisch, B., von Holt, K., Wiese, B. et al, Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265:419–428.
6. Maggio, M., Lauretani, F., Ceda, G.P. et al, Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. *Bone.* 2013;57:437–442.
7. Kabrillas, P.J., Shaheen, N.J., Vaezi, M.F. et al, American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1383–1391.
8. Katz, P.O., Gerson, L.B., Vela, M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:308–328 (quiz 329).
9. American Gastroenterological Association, Spechler, S.J., Sharma, P. et al, American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011;140:1084–1091.
10. Shaheen, N.J., Falk, G.W., Iyer, P.G. et al, ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:30–50 (quiz 51).
11. Lanza, F.L., Chan, F.K., Quigley, E.M. et al, Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:728–738.
12. Bhatt, D.L., Scheiman, J., Abraham, N.S. et al, ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2890–2907.
13. Freedberg DE., Kim LS., Yu-Xiao Yang. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706–715.
14. Skrzydło-Radomańska B, Radwan P. Dexlansoprazole – a new-generation proton pump inhibitor. *Przegląd Gastroenterologiczny.* 2015;10(4):191–196. doi:10.5114/pg.2015.56109.
15. Peura D.A., Metz D.C., Dabholkar A.H., Paris P. et al. Safety profile of dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed release formulation: global clinical trial experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Nov 15;30(10):1010–21.
16. Sgouras SN, Vlachogiannakos J, Karamanolis G et al. Long-Term Acid Suppressive Therapy May Prevent the Relapse of Lower Esophageal (Schatzki's) Rings: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Study. *The American Journal of Gastroenterology* 100, pages 1929–1934 (2005).
17. Elly C. Klinkenberg-Knol, Frits Nelis, John Dent, Pleun Snel, Brent Mitchell, Peter Prichard, David Lloyd. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: Efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661–669.
18. Geboes K, Dekker W, Mulder C.J.J., Nusteling K. Long-term lansoprazole treatment for gastro-oesophageal reflux disease: clinical efficacy and influence on gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001, 15, 1819–1826.
19. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun;41(11):1162–74.
20. Hatlebakk Jan G. et al. Gastroesophageal Acid Reflux Control 5 Years After Antireflux Surgery, Compared With Long-term Esomeprazole Therapy

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016;14:678–685.

21. Hwang IC, Chang J, Park SM Emerging hazard effects of proton pump inhibitor on the risk of colorectal cancer in low-risk populations: A Korean nationwide prospective cohort study. *PLoS One*. 2017 Dec 7;12(12):e0189114. doi: 10.1371/journal.pone.0189114. eCollection 2017.

22. Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x>.

23. National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances. *Recommended Dietary Allowances: 10th Edition*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1989. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.

24. Fass R, Inadomi J, Han C, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:247–253.

25. Inadomi J.M., Jamal R., Murata, G.H. et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2001;121:1095–1100.

26. Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:195–204.

27. Sjostedt S, Befrits R, Sylvan A, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:183–191.

28. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*. 2006;55:1398–1402.

29. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D. et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD006095.

30. Jackson R.D., LaCroix A.Z., Gass M. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354:669–683.

31. Bailey R.L., Dodd K.W., Goldman J.A. et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr*. 2010;140:817–822.

Европейские рекомендации 2017 г. по клапанной болезни сердца. Диагностика и лечение пациентов с аортальным стенозом

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

2017 ESC Guidelines for the management of valvular heart disease. Diagnosis and treatment of patients with aortic stenosis.

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

Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) (зав. кафедрой – проф. И.Л. Кляритская) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.

Ключевые слова: клапанная болезнь сердца, аортальный стеноз, диагностика, лечение

Резюме

Европейские рекомендации 2017 г. по клапанной болезни сердца. Диагностика и лечение пациентов с аортальным стенозом

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

Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов по лечению пациентов с клапанной болезнью сердца 2017 г. определяют принципы выбора лучших стратегий ведения отдельных категорий пациентов, в том числе, с применением катетерного интервенционного лечения. Стеноз аорты является наиболее распространенным первичным заболеванием клапана, ведущим к хирургическому или катетерному вмешательству, распространенность которого увеличивается из-за старения населения. В лечении аортального стеноза в настоящее время закончены пять крупных рандомизированных клинических исследований, задачей которых была сравнительная оценка эффективности и безопасности транскатетерной имплантации аортального клапана и традиционного протезирования аортального клапана,

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

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

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 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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

позволившие расширить показания для транскатетерной имплантации.

Тактика ведения пациентов с аортальным стенозом, в том числе определение метода хирургической коррекции, определяется степенью тяжести аортального стеноза, наличием симптомов, возрастом пациента и характером коморбидной патологии. Решение вопроса тактики ведения пациента должно приниматься мультидисциплинарной командой с особым опытом в области лечения клапанных пороков. В настоящее время применение медикаментозной терапии аортального стеноза не показало возможности улучшения исхода по сравнению с естественным течением порока. Задачами медикаментозной терапии является лечение сердечной недостаточности, контроль артериального давления и синусового ритма, проведение антикоагулянтной профилактики.

Ключевые слова: клапанная болезнь сердца, аортальный стеноз, диагностика, лечение.

Abstract

2017 ESC Guidelines for the management of valvular heart disease. Diagnosis and treatment of patients with aortic stenosis.

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

The recommendations of the European Association of Cardiology and the European Association of Cardio Thoracic Surgery for the treatment of patients with valvular heart disease in 2017 determine the principles for selecting the best strategies for managing specific categories of patients, including using catheter intervention therapy. Aortic stenosis is the most common primary valve disease leading to surgical or catheter intervention, the prevalence of which is increasing due to population aging. There are five large randomized clinical trials have now been completed in the treatment of aortic stenosis, whose goal was to compare the efficacy and safety of transcatheter implantation of the aortic valve and traditional aortic valve replacement, which increased the indications for transcatheter implantation.

The management of patients with aortic stenosis, including the definition of the method of surgical correction, is determined by the severity of aortic stenosis, the presence of symptoms, the age of the patient and the nature of comorbid pathology. The decision of a question of tactics of conducting the patient should be accepted by the multidisciplinary team with special experience in the field of treatment of valvular defects. Currently, the use of drug therapy for aortic stenosis has not shown the possibility of improving the outcome in comparison with the natural outcome of the defect. The tasks of drug therapy are treatment of heart failure, control of blood pressure and sinus rhythm and anticoagulant prophylaxis.

Keywords: valvular heart disease, aortic stenosis, diagnosis, treatment.

Одним из важных итогов ежегодного Европейского конгресса кардиологов стало принятие новых рекомендаций по лечению пациентов с клапанной болезнью сердца. Этот документ разработан совместно Европейской ассоциацией кардиологов (ESC) и Европейской ассоциацией кардио-торакальных хирургов (EACTS) и является результатом анализа данных, накопленных в ходе ряда крупных рандомизированных клинических исследований. Сформулированы принципы выбора лучших стратегий ведения отдельных категорий пациентов, в том числе с применением катетерного интервенционного лечения [1].

Несмотря на то, что в настоящее время в мире не существует крупных эпидемиологических исследований, изучавших распространенность клапанных пороков сердца, европейские эксперты констатируют, что стеноз аорты является наиболее распространенным первичным заболеванием клапана, ведущим к хирургическому или катетерному вмешательству, распространенность которого увеличивается из-за старения населения. Стеноз аортального клапана в популяции пациентов старше 65 лет

встречается от 1–2 до 4% случаев [2]. По данным D. S. Bach, распространенность аортальных пороков среди женщин составляет 1,4%, среди мужчин – 2,7%, среди лиц старше 65 лет – 10,7% [3]. У 1 из 8 человек старше 75 лет обнаруживаются умеренный или тяжелый аортальный стеноз [4, 5].

Именно в лечении аортального стеноза в настоящее время закончены пять крупных рандомизированных клинических исследований, задачей которых была сравнительная оценка эффективности и безопасности транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI) и традиционного протезирования аортального клапана (SAVR), позволившая расширить показания для TAVI в некоторых категориях пациентов [6, 7, 8, 9, 10]. Несмотря на достижения в области хирургии сердца у пациентов с аортальным стенозом актуальными остаются проблемы, связанные с сопутствующими заболеваниями и уходом за пожилыми людьми [1,11].

Самая частая причина аортального стеноза у взрослых – кальцификация створок нормального трехстворчатого клапана или врожденного двухстворчатого клапана. Кальциноз распространяется

от основания створок к их свободному краю, вызывая ограничение подвижности створок и уменьшение площади отверстия аорты без сращения по комиссурам. Кальцинированный аортальный стеноз является активным патологическим процессом, который характеризуется, во многом, схожими с атеросклерозом патоморфологическими изменениями: отложением липидов, воспалением и кальцификацией. Пожилые пациенты с аортальным стенозом в большинстве случаев имеют сопутствующие атеросклеротические поражения коронарных или периферических сосудов и проявления ишемической болезни сердца [5, 12].

Первичные изменения аортального клапана включают в себя дезорганизованные коллагеновые волокна, клетки хронического воспаления, белки внеклеточного костного матрикса и минералы кости, что дает основания обсуждать хроническую воспалительную природу процесса. Гемодинамический стресс инициирует эндотелиальную дисфункцию, что также способствует разрушению аортального клапана. Прогрессирующая кальцификация створок клапана приводит к увеличению их жесткости и сужению отверстия, в результате чего со временем повышенный градиент давления в аорте приводит к перегрузке давлением в левом желудочке и развитию гипертрофии миокарда. Устойчивая гипертрофия и давление со временем формируют левожелудочковую диастолическую дисфункцию и деформацию, что способствует развитию сердечной недостаточности [13, 14, 15].

Особенностью клинического течения аортального стеноза является длительно существующая стадия бессимптомного течения, когда диагноз клапанного порока может стать случайной находкой. Появление трех главных симптомов аортального стеноза – стенокардии, синкопе или симптомов сердечной недостаточности (включая ортопноэ, отеки, пароксизмальную ночную одышку) – свидетельствует о необходимости срочной замены клапана [16, 17]. После появления симптомов аортального стеноза двухгодичная выживаемость не превышает 50% [1, 5]. В связи с этим рекомендации ESC/ EACTS 2017 г. подразделяются на две отдельные главы: тактика ведения пациентов с бессимптомным аортальным стенозом и тактика ведения больных с симптомным аортальным стенозом. Сложности диагностики связаны также с наличием у большин-

ства пожилых пациентов сочетания с ишемической болезнью сердца, имеющей схожие клинические проявления. Высокая вероятность разнообразной коморбидной патологии, прежде всего, хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, анемии, заболеваний печени, независимо ассоциирована с возрастанием смертности после замены аортального клапана [18].

Тактика ведения пациентов с аортальным стенозом, кроме клинической симптоматики, так же во многом определяется степенью тяжести гемодинамических изменений, в соответствии с классификацией аортального стеноза [19] (Табл.1.).

При этом, необходимо учитывать, что при тяжелом стенозе и нормальном сердечном выбросе средний трансклапанный градиент давления обычно более 40 мм рт. ст., однако у пациентов с тяжелым аортальным стенозом при сниженном сердечном выбросе могут определяться более низкие трансклапанные градиенты и максимальные скорости. Некоторые пациенты с тяжелым аортальным стенозом могут быть бессимптомными, тогда как с умеренным – уже иметь симптомы [13, 14, 15]. В целом, тактика ведения пациентов с аортальным стенозом, в первую очередь, показания к хирургической коррекции, базируются, в значительной степени, на присутствии или отсутствии симптомов [1].

У пациентов с симптомным аортальным стенозом хирургическое вмешательство показано при тяжелом стенозе с высоким градиентом давления (средний градиент ≥ 40 мм рт. ст. или пиковая скорость $\geq 4,0$ м/с) (IB), а так же у пациентов с тяжелым аортальным стенозом с низким градиентом давления (средний градиент < 40 мм рт. ст.), низкой фракцией выброса левого желудочка с доказанным резервом кровотока (сократительный резерв), исключая ложный аортальный стеноз (IC). Кроме того, хирургическое вмешательство должно быть рассмотрено у симптомных пациентов с низкой скоростью кровотока, низким градиентом (< 40 мм рт. ст.), нормальной фракцией выброса левого желудочка без сократительного резерва после подтверждения значительного аортального стеноза (IIaC). При наличии у пациентов с симптомным аортальным стенозом тяжелых сопутствующих заболеваний, а также при прогнозируемом маловероятном улучшении качества жизни или выживания больного, хирургическое вмешательство не должно выпол-

Табл. 1.

Классификация тяжести аортального стеноза

Параметр	Степень		
	Мягкий	Умеренный	Тяжелый
Скорость кровотока (м/с)	Менее 3,0	3,0-4,0	Более 4,0
Средний градиент (мм рт. ст.)	Менее 25	25-40	Более 40
Площадь отверстия (см ²)	Более 1,5	1,0-1,5	Менее 1,0
Индекс площади отверстия (см ² /м ²)	-	-	Менее 0,6

няться (IIIС) [1, 20].

У пациентов с бессимптомным течением аортального стеноза хирургическая замена аортального клапана показана при тяжелом стенозе в сочетании с фракцией выброса левого желудочка $< 50\%$, а также в той ситуации, если при нагрузочном тесте выявились симптомы стеноза (IC). Хирургическая замена аортального клапана может быть рассмотрена у бессимптомных пациентов, если при нагрузочном тесте наблюдается снижение артериального давления (IIaC). Также хирургическая замена аортального клапана может быть рассмотрена у бессимптомных пациентов с нормальной фракцией выброса левого желудочка если хирургический риск низкий и есть один из следующих признаков:

- значительный аортальный стеноз, скорость кровотока > 5.5 м/с;
- значительная кальцификация и скорость прогрессирования при увеличении скорости кровотока более 0.3 м/с в течение года;
- повышение предсердного натрий уретического пептида более, чем в 3 раза;
- легочная гипертензия > 60 мм рт.ст. (IIaC) [1, 13, 16].

В рекомендациях 2017 г. особое внимание уделяется тому, что решение о хирургическом вмешательстве и выборе между транскатетерной имплантацией аортального клапана или традиционным протезированием клапана должно приниматься мультидисциплинарной командой с особым опытом в области лечения клапанных пороков, включающим кардиологов, кардиохирургов, специалистов по визуализации, анестезиологов и, при необходимости, врачей общей практики, специалистов по сердечной недостаточности, электрофизиологии или интенсивной терапии. У пациентов с высоким риском традиционной кардиохирургии в большинстве случаев следует отдавать предпочтение TAVI, а лицам с низким риском (особенно относительно молодым) следует проводить открытую операцию. В то же время, вопрос о выборе метода хирургического лечения значительно сложнее, и определяется не только степенью тяжести аортального стеноза и возрастом пациента, но и многими дополнительными параметрами, в том числе наличием и тяжестью коморбидной патологии, анатомическими аспектами [1, 11, 16, 17].

При выборе метода хирургического лечения необходимо учитывать, что все имеющиеся доказательства результатов TAVI были получены в исследованиях на пациентах со средним возрастом 80 лет и не могут быть с уверенностью распространены на более молодых пациентов. Кроме того, у более молодых пациентов чаще встречаются двустворчатые аортальные клапаны, при которых результаты TAVI бывают хуже, чем если створок клапана три. В настоящее время отсутствует достоверная информация о долговечности клапанов для TAVI, что так же ограничивает применение этого метода хирургического вмешательства у относительно молодых

пациентов [21, 22, 23, 24].

Особого обсуждения требуют пациенты, которым показана хирургическая коррекция аортального стеноза и вследствие коронарного атеросклероза необходимо решение вопроса проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ). Пациенты, подвергающиеся комбинированному вмешательству с проведением протезирования аортального клапана и АКШ, имеют более высокий риск. В то же время, протезирование клапана, поздно выполненное после АКШ, также связано со значительно повышенным риском. Данные ретроспективных анализов показывают, что пациенты, у которых показано АКШ и у которых умеренный стеноз аорты, в целом получают выгоду от сопутствующего SAVR [25].

Учитывая сходство процессов коронарного атеросклероза и формирования аортального стеноза, предполагалось, что профилактика и лечение сердечно-сосудистыми препаратами может способствовать замедлению прогрессирования аортального стеноза. Проведенные в настоящее время рандомизированные клинические исследования с использованием бета-адреноблокаторов и статинов не подтвердили их влияния на скорость прогрессирования аортального стеноза. Статины, на которые возлагалась наибольшая надежда с учетом их антиатерогенных и противовоспалительных эффектов, не показали своего влияния на структуру аортального клапана, функцию, кальцификацию и, соответственно, на клинические результаты. Не продемонстрировало своего влияния на течение аортального стеноза и исследование с применением бисфосфонатов [26, 27, 28].

В настоящее время применение медикаментозной терапии аортального стеноза не показало возможности улучшения исхода по сравнению с естественным течением порока [26]. В то же время, пациенты с симптомами сердечной недостаточности, которые являются неприемлемыми кандидатами на хирургическое вмешательство или TAVI или которые в настоящее время ждут хирургического вмешательства, должны лечиться в соответствии с рекомендациями по сердечной недостаточности. Установлено, что применение ингибиторов АПФ изменяет параметры гемодинамики, благодаря разгрузке левого желудочка, хотя для понимания отдаленных результатов необходимы дальнейшие исследования в этой области. Важными задачами в лечении пациента с аортальным стенозом является эффективный контроль артериальной гипертензии и синусового ритма [29]. В настоящее время получено достаточное количество данных, чтобы рекомендовать новые оральные антикоагулянты (НОАК) как альтернативу варфарину, у пациентов с пороками аортального клапана. В то же время, у пациентов с механическими протезами клапанов сердца НОАК, как и прежде, остаются противопоказанными [30, 31].

Важным аспектом ведения пациента с аортальным стенозом является регулярность наблюдения,

с целью своевременного направления на кардиохирургическое лечение. Бессимптомный тяжелый аортальный стеноз необходимо переоценивать не реже, чем каждые 6 месяцев для выявления симптомов (изменение толерантности к физической нагрузке, в идеале с использованием нагрузочных тестов, если симптомы сомнительны) или изменения эхокардиографических параметров. При этом необходимо учитывать изменение уровня натрийуретических пептидов [32]. При наличии значимой кальцификации, мягкий и умеренный аортальный стеноз следует пересматривать ежегодно. У более молодых пациентов с легким аортальным стенозом и без значительной кальцификации интервалы между повторными обследованиями могут быть увеличены до 2-3 лет [1].

Литература

1. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 36 (21): 2739-2791.
2. Jung B., Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8: 162-172.
3. Enevold G.W., Schirmer H., Heggelund G. et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis: the Tromsø study. *Heart*. 2013; 99: 396-400.
4. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. 2006; 368: 1005-1011.
5. Котовская Ю.В., Курашев А.Х., Темненко Н.А., Гароян В.О. Стеноз аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 25. – С. 1833-1836.
6. Leon M.B., Smith C.R., Mack M., Miller D.C., Moses J.W., Svensson L.G. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1597-1607.
7. Thyregod H.G., Steinbrüchel D.A., Ihlemann N., Nissen H., Kjeldsen B.J., Petrusson P. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2184-2194.
8. Leon M.B., Smith C.R., Mack M.J., Makkar R.R., Svensson L.G., Kodali S.K., Thourani V.H., Tuzcu E.M. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1609-1620.
9. Siontis G.C., Praz F., Pilgrim T., Mavridis D., Verma S., Salanti G., Sondergaard L., Juni P., Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016; 37: 3503-3512.
10. Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J., Kleiman N.S., Sondergaard L., Mumtaz M., Adams D. SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1321-1331.
11. Monin J.L., Quere J.P., Monchi M., Petit H., Baleynaud S., Chauvel C., Pop C. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003; 108: 319-324.
12. Azevedo C.F., Nigri M., Higuchi M.L., Pomerantzeff P.M., Spina G.S., Sampaio R.O., Tarasoutchi F., Grinberg M., Rochitte C.E. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 278-287.
13. Marechaux S., Hachicha Z., Bellouin A., Dumesnil J.G., Meimoun P., Pasquet A., Bergeron A., Senanault M. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1390-1397.
14. Clavel M.A., Dumesnil J.G., Capoulade R., Mathieu P., Senechal M., Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1259-1267.
15. Tribouilloy C., Rusinaru D., Marechaux S., Castel A.L., Debry N., Maizel J., Mentaverri R., Kamel S., Slama M., Levy F. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 55-66.
16. Rafique A.M., Biner S., Ray I., Forrester J.S., Tolstrup K., Siegel R.J. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 972-977.
17. Thourani V.H., Suri R.M., Gunter R.L., Sheng S., O'Brien S.M., Ailawadi G., Szeeto W.Y., Dewey T.M., Guyton R.A., Bavaria J.E., Babaliaros V., Gammie J.S., Svensson L., Williams M., Badhwar V., Mack M.J. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99: 55-61.
18. Lindman B.R., Patel J.N. Multimorbidity in older adults with aortic stenosis. *Clin Geriatr Med*. 2016; 32: 305-314.
19. Аортальный стеноз. Клинические рекомендации. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Всероссийское научное общество кардиологов. 2016: 8-9.
20. Clavel M.A., Pibarot P., Messika-Zeitoun D., Capoulade R., Malouf J., Aggarwal S., Araoz P.A., Michelena H.I., Cuff C., Larose E., Miller J.D., Vahanian A., Enriquez-Sarano M. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1202-1213.
21. Deeb G.M., Reardon M.J., Chetcuti S., Patel H.J., Grossman P.M. Clinical Investigators. 3-year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2565-2574.
22. Adams D.H., Popma J.J., Reardon M.J., Yakubov S.J. U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1790-1798.
23. Thourani V.H., Kodali S., Makkar R.R., Herrmann H.C., Williams M. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016; 387: 2218-2225.
24. Rogers T., Koifman E., Patel N., Gai J., Torguson R., Corso P., Waksman R. Society of Thoracic Surgeons score variance results in risk reclassification of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 455-456.
25. Smith W.T., Ferguson T.B., Ryan T., Landolfo C.K., Peterson E.D. Should coronary artery bypass graft surgery patients with mild or moderate aortic stenosis undergo concomitant aortic valve replacement? A decision analysis approach to the surgical dilemma. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1241-1247.
26. Genereux P., Stone G.W., O'Gara P.T., Marquis-Gravel G., Redfors B., Giustino G., Pibarot P., Bax J.J., Bonow R.O., Leon M.B. Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2263-2288.
27. Dahl J.S., Videbaek L., Poulsen M.K., Rudbaek T.R., Pellikka P.A., Moller J.E. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 613-620.
28. Rossebø A.B., Pedersen T.R., Boman K., Brudi P., Chambers J.B., Egstrup K. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1343-1356.
29. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129-2200.
30. Ye J., Cheung A., Yamashita M., Wood D., Peng D. Transcatheter aortic and mitral valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves: an 8-year single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8: 1735-1744.
31. Butchart E.G., Gohlke-Barwolf C., Antunes M.J., Tornos P., De Caterina R. Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2463-2471.
32. Clavel M.A., Malouf J., Michelena H.I., Suri R.M., Jaffe A.S., Mahoney D.W., Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2016-2025.

Особенности кардиореабилитации пациентов после проведения коронарного шунтирования. Основные положения российских клинических рекомендаций.

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

Features of cardiac rehabilitation field of patients after carrying out coronary bypass surgery. The main clauses of the Russian clinical recommendations.

Y.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Yu. Turna, N.V. Zhukova, T.V. Kucherenko

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

Ключевые слова: коронарное шунтирование, реабилитация, рекомендации

Резюме

Особенности кардиореабилитации пациентов после проведения коронарного шунтирования. Основные положения российских клинических рекомендаций.

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

В лечении ИБС наряду с использованием медикаментозных препаратов, чрескожной коронарной ангиопластики со стентированием, наиболее радикальным подходом остается реваскуляризации миокарда путем коронарного шунтирования. В тоже время, даже успешно выполненная операция, устраняет причину нарушения гемодинамики, однако хронический характер течения основного заболевания и длительность его существования, препятствуют полному восстановлению здоровья и трудоспособности после проведенного вмешательства.

Российские клинические рекомендации «Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика» формируют концепцию кардиореабилитации, как скоординированного многогранного вмешательства, направленного на оптимизацию физического, психологического и социального функционирования пациентов с сердечно-сосуди-

Жукова Наталья Валериевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru
Ицкова Елена Анатольевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru
Крючкова Ольга Николаевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, Corpulmo@yandex.ru

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

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

стыми заболеваниями, дополнительно к стабилизации, замедлению прогрессирования и даже – обратному развитию атеросклеротического процесса, и вследствие этого, снижающее заболеваемость и смертность.

В статье приведены основные направления кардиореабилитации, при соблюдении которых, организм пациента сможет максимально восстановиться, что приведет к улучшению качества жизни и снижению финансовых затрат. Кардиореабилитация после коронарного шунтирования включает в себя: физическую реабилитацию в виде постепенного расширения двигательного режима, ЛФК, физических тренировок; медикаментозную реабилитацию с назначением дезагрегантов, антикоагулянтов, гиполипидемических препаратов, бета-блокаторов, ИАПФ и др; психологическую для коррекции различных расстройств и физиотерапевтическую при наличии сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, реабилитация, рекомендации

Abstract

Features of cardiac rehabilitation field of patients after carrying out coronary bypass surgery. The main clauses of the russian clinical recommendations.

Y.A. Lutai., O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova., E.U. Turna, N.V. Zhukova, T.V. Kucherenko

Treatment of ischemic heart disease along with the use of medicines, percutaneous coronary angioplasty with Stenting, the most radical approach remains revascularization infarction by coronary bypass surgery. At the same time, even successfully completed operation, eliminates the cause of hemodynamic disorders, but chronic nature of the disease and the duration of its existence, hinder the full restoration of the health and working capacity after conducted interference.

Russian clinical recommendations of the "Coronary artery bypass surgery patients with coronary heart disease: rehabilitation and secondary prevention" form the concept of cardiac rehabilitation field, as a coordinated multifaceted intervention aiming at the optimization of physical, psychological and social functioning of patients with cardiovascular diseases. In addition to stabilization, slowing and even reverse the development of atherosclerotic process and as a consequence, reduces morbidity and mortality.

The article presents the main directions of cardiac rehabilitation field under which the patient is able to recover as fast as possible, that will lead to a better quality of life and lower financial costs. Cardiac rehabilitation after coronary bypass surgery includes: physical rehabilitation in the form of a gradual extension of locomotor modes, remedial gymnastics, physical training; medical rehabilitation with the appointment of antiplatelet agents, anticoagulants, hypolipidemic drugs, beta blockers, ACE inhibitors etc; psychological correction of various disorders and physiotherapy in the presence of concomitant diseases.

Keywords: coronary artery bypass surgery, rehabilitation, recommendations

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются одной из ведущих причин смертности во всех развитых странах. По данным Росстата в 2016 году доля подобных заболеваний в России в общей смертности составила 48%. По структуре смертности внутри данного класса лидирующие позиции занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [5].

Актуальность ИБС определяется её ролью в инвалидизации и смертности населения, финансовыми затратами, связанными с лечением и реабилитацией пациентов. Наряду с внедрением в клиническую практику новых эффективных медикаментозных препаратов, всё большим распространением чрескожной коронарной ангиопластики со стентированием, наиболее радикальным методом лечения ИБС остаются хирургические методы реваскуляризации миокарда [1, 2].

Успешно выполненная операция устраняет главную причину нарушения гемодинамики, однако хронический характер течения основного заболе-

вания и длительность его существования, развитие дистрофических и склеротических изменений в миокарде и кровеносных сосудах, наличие сопутствующих заболеваний и общая детренированность организма препятствуют полному восстановлению здоровья и трудоспособности после проведенного лечения [1].

В связи с данной ситуацией, а также накопленной доказательной базой, в 2016 году были опубликованы новые российские рекомендации по реабилитации и вторичной профилактике пациентов с ИБС, перенесших коронарное шунтирование (КШ) [2]. Этот документ разработан совместно Российским обществом кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России, Российским кардиологическим обществом и Союзом реабилитологов России.

В рекомендациях основное внимание уделено кардиореабилитации, как скоординированному многогранному вмешательству, направленному

Табл. 1

на оптимизацию физического, психологического и социального функционирования пациентов с ССЗ, дополнительно к стабилизации, замедлению прогрессирования и даже – обратному развитию атеросклеротического процесса, и вследствие этого, снижающему заболеваемость и смертность [2].

Применительно к больным, перенесшим КШ, выделяют три этапа реабилитации.

- I этап (стационарный) проходит в кардиохирургическом отделении больницы;
- II этап (ранний стационарный реабилитационный) выполняется в стационарном отделении центра кардиореабилитации;
- III этап (амбулаторно-поликлинический) осуществляется в поликлиническом отделении.

При разработке индивидуальной программы реабилитации пациента в рекомендациях предложено использовать термин «реабилитационный потенциал». Реабилитационный потенциал учитывает: клиническое течение ИБС, объем и тяжесть повреждения миокарда, степень непроходимости венечных артерий; другие функциональные нарушения – осложнения, развившиеся при ОИМ или КШ; психологическое состояние больного; индивидуальные ресурсы и компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы (ССС); наличие коморбидности; состояние когнитивной функции; факторы окружающей среды, влияющие на жизнедеятельность и социальную активность больного на основании Международной классификации функционирования [2].

Выделяют *высокий, средний, низкий и крайне низкий* уровни реабилитационного потенциала. Больные с высоким реабилитационным потенциалом способны частично к спонтанной реабилитации. Но при этом они нуждаются в обучении правильному образу жизни и коррекции модифицируемых факторов риска. Больные со средним реабилитационным потенциалом – основной контингент для продолжительной комплексной реабилитации с применением всего реабилитационного набора программ и методов реабилитации. Особый интерес представляют больные с низким реабилитационным потенциалом. Они, безусловно, нуждаются в реабилитации. Но, каждый этап реабилитации у них должен быть более продолжительным, применяемые физические нагрузки меньшими по интенсивности и объему. Больные с крайне низким реабилитационным потенциалом, в основном, нуждаются в симптоматическом медикаментозном лечении, поддерживающем жизнь, и пребывании на постоянном полупостельном/постельном режиме, в том числе в специальных лечебных заведениях для бесперспективных больных (в хосписах) [2].

Для определению уровня реабилитационного потенциала предложено использовать классификацию функциональных классов ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца (табл 1)

Соотношения функционального класса и реабилитационного потенциала у больных ХСН (Д.М.Аронов и соавт., 2015)

Реабилитационный потенциал	Функциональный класс ХСН (по NYHA)
Высокий	I
Средний	II
Низкий	III
Крайне низкий	IV

В рекомендациях подробно представлены такие виды кардиореабилитации, как физическая, медикаментозная, психологическая.

Физическая реабилитация

Особое место в кардиореабилитации занимает физический аспект, в основе которого лежит восстановление способности больных справляться с физическими нагрузками, встречающимися в повседневной жизни и на работе.

I этап кардиореабилитации начинается с дооперационной подготовки больных. Для тренировки дыхательной мускулатуры рекомендовано использование дыхательных тренажеров. Они должны использоваться не только в первые недели и месяцы, но и в течение всего первого года после операции КШ [11]. Также рекомендуется активно использовать ЛФК для укрепления дыхательных мышц (IA).

После проведения КШ при неосложненном течении послеоперационного периода рекомендуется постепенное расширение двигательного режима. В первые 12 часов больной находится на строгом постельном режиме в кровати с приподнятым головным концом, медицинский персонал проводит разрешенный комплекс ЛФК. Через 12-24 ч разрешается присаживание в постели 2-3 раза в день с помощью медперсонала, активные повороты на бок, бритье, чистка зубов, сидя на кровати, индивидуальное расширение комплекса ЛФК с низкой интенсивностью занятий. После 24-48 ч разрешен расширенный постельный режим, сидение на кровати, ноги с опорой на подставку (15-20 мин), пересаживание на стул (2-3 раза), принятие пищи сидя, самостоятельные присаживания в постели, ЛФК. После 48-72 ч можно самостоятельно пересаживаться на стул (2-3 раза в день), вставать со стула с помощью медперсонала, ходить в палате, ЛФК.

Послеоперационный период предусматривает нахождение больного в отделении реанимации до 3 сут с дальнейшим переводом в кардиохирургическое отделение. После 4-5 дня разрешается прием пищи сидя за столом, пребывание сидя без ограничений, ходьба по палате, выход в коридор, ЛФК с использованием упражнений для всех мышечных групп верхних и нижних конечностей в сочетании со статическим и динамическим дыханием. На 6-7-й день разрешается свободное передвижение в пределах отделения и освоение ходьбы по лестни-

це, полное самообслуживание, свободная ходьба по потребностям, ЛФК с использованием упражнений в изометрическом режиме на малые мышечные группы с последующим расслаблением, возможны небольшие повороты, неполные наклоны туловища, ходьба по коридору без ограничения, подъем по лестнице (1–2 пролета) 1–2 раза в день.

Противопоказаниями к активной части физической реабилитации больных после КШ являются следующие состояния: ОКС, ХСН IV ФК, тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости, артериальная гипертензия с повышением САД > 180 мм рт. ст., ДАД > 100 мм рт. ст., не поддающиеся оптимальной антигипертензивной терапией; снижение САД $\geq$ 20 мм рт. ст. при ФН; выраженный аортальный стеноз; синкопальные состояния; острый перикардит, миокардит; тромбоэмболия или тромбофлебит (в сроки до 3 мес); острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака (в сроки до 3 мес), выраженный диастаз грудины (противопоказания на выполнение комплекса упражнений верхних конечностей и туловища).

II этап кардиореабилитации начинается через 10–14 дней, при переводе в стационарное реабилитационное отделение, где осуществляется в полном объеме весь комплекс физической реабилитации.

Происходит дальнейшее расширение двигательной активности с постепенно возрастающей нагрузкой комплексов ЛФК, разрешается выход на территорию больницы для прогулок и дозированной ходьбы. Во время прогулок темп ходьбы произвольный, небыстрый, с остановками. Выполняется тренировочная ходьба на расстояние 300–500 м с темпом ходьбы 70–80 шагов в 1 мин. Осуществляется обучение подъему по лестнице на 1–2 лестничных пролета под контролем методиста ЛФК. Кроме тренировочной ходьбы разрешается бытовая ходьба с темпом, меньшим, чем темп тренировочной ходьбы (60–70 шагов в 1 мин, – так называемый прогулочный шаг на расстояние до 1 км в 2–3 приема. При выполнении дозированной ходьбы через каждые 2–3 дня можно увеличивать проходимое расстояние на 150–200 м и довести темп ходьбы до 80–90 шагов в 1 мин без субъективных неприятных ощущений. Перед выпиской интенсивность физической нагрузки предусматривает свободные прогулки по 30–40 мин вне помещения больницы, подъем по лестнице на 1–2 этажа (под контролем методиста ЛФК), тренировочную ходьбу на расстояние до 1000 м в темпе 80 шагов в 1 мин с постепенным освоением тренировочной ходьбы в темпе до 100 шагов в 1 мин.

Продолжительность пребывания больного в стационарном отделении длится около 21–24 дней и в редких случаях дольше.

В случае невозможности перевода пациента в реабилитационное отделение по каким-либо причинам, он выписывается домой и сразу попадает на поликлинический этап реабилитации. При этом больному выдается выписка из истории болезни со

всеми необходимыми рекомендациями и соответствующими памятками.

III этап кардиореабилитации – поликлинический – самый важный: он длится всю оставшуюся жизнь. Восстановление трудоспособности и установление стабильного функционального уровня кардиореспираторной системы достигается у больных в сроки 3–6 мес.

При отсутствии противопоказаний пациенту проводится нагрузочное тестирование (ВЭМ-проба, Тредмил-проба, тест с 6-минутной ходьбой), результаты которого позволяют разработать индивидуальную программу физической реабилитации для последующего выбора адекватного тренирующего режима с учетом функционального класса пациента.

В настоящее время для продолжительных физических тренировок больных после КШ применяются:

- комплексы ЛФК, включающие тренировку дыхательной мускулатуры;
- тренировки с динамическими нагрузками умеренной или низкой интенсивности (тренировки на велотренажере, беговой дорожке и ступеньках, дозированная ходьба);
- интервальные тренировки различных видов;
- крайне осторожно пытаются использовать статические нагрузки в основном резистивного характера.

Медикаментозная реабилитация

Медицинский аспект реабилитации больных после КШ имеет следующие цели: увеличение коронарного кровотока, улучшение внутрисердечной гемодинамики, коррекция и профилактика сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца, воздействие на корректируемые факторы риска, лечение сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.), выявление и лечение послеоперационных осложнений [3].

Медикаментозная профилактика также начинается с дооперационного периода. Проводится санация очагов хронической инфекции, выявление ранее не диагностированных заболеваний легких, а также адекватная компенсация всех хронических заболеваний, коррекция медикаментозной терапии. Например, высокоселективные бета-блокаторы должны быть назначены как минимум за 24 ч до КШ всем пациентам, не имеющим противопоказаний, с целью снижения частоты развития послеоперационной фибрилляции предсердий (I В) и вероятности развития периоперационной ишемии миокарда (IIa В) и продолжены или возобновлены для приема сразу после вмешательства [2].

Обязательным стандартом медикаментозной терапии для пациентов, перенесших КШ, является применение препаратов следующих групп:

- антиагреганты;

- статины;
- кардиопротекторные β -адреноблокаторы;
- кардиопротекторные ингибиторы АПФ.

Антиагрегационная терапия

Перед проведением КШ рекомендуется назначение АСК в дозе 81–325 мг (IA); низкая доза АСК (75–160 мг/сут) должна продолжать применяться у пациентов, которым планируется КШ; у пациентов с повышенным риском кровотечений и требующих гемотрансфузии решение вопроса прекращения приема АСК за 3–5 дней до операции КШ основывается на индивидуальном риске ишемических и геморрагических осложнений (I C) [6, 12].

Если пациент получает блокаторы рецепторов P2Y₁₂, то перед плановым КШ клопидогрел и тикагрелор должны быть отменены как минимум за 5 сут до операции (I B), а прасугрел – как минимум за 7 сут с целью снижения больших кровотечений (I C) [11,12].

Если пациент направлен на экстренное КШ, клопидогрел и тикагрелор должны быть отменены, по крайней мере, за 24 ч до вмешательства с целью предупреждения серьезных геморрагических осложнений (I B) [11].

Согласно Рекомендациям ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 г., пациентам высокого риска с продолжающейся ишемией миокарда и комплексом анатомических изменений (поражением ствола левой коронарной артерии или при выраженном многососудистом поражении проксимальных отделов) при отсутствии у них высокого риска кровотечений можно рекомендовать не отменять ингибиторы рецепторов P2Y₁₂ перед операцией [13].

Если требуется проведение оптимальной антитромбоцитарной терапии до момента оперативного вмешательства, то при отмене АСК и/или ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ в качестве «переходной» терапии (терапии «моста») возможно применение короткодействующих внутривенных ингибиторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов эптифибатид и тирофибана, которые должны быть отменены за 2–4 ч до операции, абциксимаба – по крайней мере за 12 ч до вмешательства с целью ограничения кровопотери и потребности в гемотрансфузиях (I B) (Рекомендации ACCF/AHA, 2011 [11]); (IIb, C), (Консенсус рабочих групп ESC, 2014 [6]).

В послеоперационном периоде рекомендуется возобновить прием ацетилсалициловой кислоты с целью снижения частоты окклюзий аутовенозных шунтов и серьезных сердечно-сосудистых осложнений в дозах от 100 до 325 мг/сут как в первые 6 ч после КШ, так и в дальнейшем неопределенно долго (I A); прием АСК в дозе 75–160 мг/сут должен быть возобновлен в первые 24 ч, а лучше в первые 6 ч после КШ и продолжаться в течение жизни (I B) [6,12].

При этом, если АСК после КШ назначается в качестве моноантиагрегационной терапии, то в первую очередь должно быть рассмотрено применение ее

высокой дозы (325 мг), чем низкой (81 мг), для вероятной профилактики АСК-резистентности (IIa A) [6].

При непереносимости АСК, после КШ рекомендуется назначать клопидогрел в дозе 75 мг/сут (IIa C) [6,11,12];

По данным результатов исследований [6, 12] у части пациентов, перенесших КШ более эффективна двойная терапия ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем. К данной когорте относятся пациенты со стабильной ИБС, ранее подвергнутые стентированию другой (не связанной с шунтом) коронарной артерии (I C); после КШ на работающем сердце (I A); подвергнутые КШ в пределах 1 года после ОКС при контролируемом риске кровотечений

(IIa B); со стабильной ИБС при ее безопасности (IIb B); после КШ с искусственным кровообращением без недавно перенесенного ОКС (IIb B).

В некоторых клинических ситуациях рекомендовано использование ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором или прасугрелем. Данной комбинацией возможно воспользоваться у пациентов, подвергнутых КШ, в пределах 1 года после ОКС, при условии контроля риска кровотечений (IIa B) [6, 12].

Применение ингибиторов P2Y₁₂ в дополнение к АСК после 12 нед. может быть рассмотрено после тщательной оценки риска ишемических осложнений и риска кровотечений у пациентов, перенесших ОКС без подъема сегмента ST (IIb A) [10].

Пероральные антикоагулянты

Больным после операции КШ и перенесенного ОКС при высоком риске ишемических осложнений и низком риске кровотечений (без инсульта, транзиторной ишемической атаки в анамнезе) рекомендовано назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в комбинации с АСК или АСК и клопидогрелем (IIa B) [6, 12].

Гиполипидемическая терапия

При проведении липидснижающей терапии необходимо достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л или обеспечение снижения ХС ЛНП $\geq 50\%$ при его исходном значении в пределах 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл) (I B). Также необходим контроль всего спектра липидов и достижения целевых уровней холестерина высокой плотности (у мужчин >1 ммоль/л, у женщины >1,2 ммоль/л) и триглицеридов (<1,7 ммоль/л). Достичь этого можно путем назначения высокодозовой терапии статинами (аторвастатин 40–80 мг/сут, розувастатин — 20–40 мг/сут). При невозможности достичь целевого уровня липидов необходимо добавить эзетимиб в дозе 10 мг, как 1-я линию нестатиновой препарата [7]. Гиполипидемическая терапия должна продолжаться неопределенно долго.

Бета-адреноблокаторы

Оптимальный период терапии БАБ после КШ может составлять от 3–4 нед. до 1 года. При наличии фибрилляции предсердий и других причин, например, снижения систолической функции ЛЖ терапия может быть продлена [6].

ИАПФ/БРА

ИАПФ/БРА следует отменить за 1–2 дня до операции КШ для предупреждения развития периоперационной гипотонии. После проведения КШ следует продолжать терапию неопределенно долго, особенно пациентам с недавним ОИМ, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, АГ, СД или хроническими заболеваниями почек. ИАПФ могут быть назначены у пациентов со стабильной ИБС при отсутствии дисфункции ЛЖ для профилактики или задержки прогрессирования СН (IIa A) [9].

В качестве дополнительной терапии, лицам после КШ, по показаниям рекомендуется назначение антагонистов кальция, ингибиторов If-каналов синусового узла, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и др. [2].

Физиотерапевтическая реабилитация

Достоверных данных, указывающих на снижение летальности или числа госпитализаций при применении физиотерапевтических методов, не имеется. Тем не менее, физиотерапия у больных, перенесших КШ, может применяться по показаниям при наличии сопутствующих заболеваний в качестве симптоматической помощи [4]. Рекомендуется использование усиленной наружной контрпульсации, аппаратной физиотерапии, бальнеотерапии, лечебного массажа.

Психологическая реабилитация

Информационная и психологическая подготовка позволяют рассеять страхи и опасения больного в связи с предстоящей сложной операцией и позволит ему действовать в новой обстановке после КШ осознанно, правильно, адекватно. Рекомендуется проводить обучение на уровне, понятном больному, подкреплять наглядными пособиями.

После операции КШ могут наблюдаться различные по характеру и степени выраженности нарушения психической сферы, которые нередко принимают затяжной и стойкий характер, что отрицательно сказывается на личности больного, его семейной, бытовой и трудовой адаптации.

У пациентов могут развиваться кардиофобические, ипохондрические, истерические реакции, депрессия, повышенная тревожность. В связи с этим больным, перенесшим КШ, рекомендовано находиться под наблюдением мультидисциплинарной команды специалистов (кардиолога, кардиохирурга, кардиолога-реабилитолога, психотерапевта,

психиатра, невролога, клинического психолога и т.д.) с целью раннего выявления и коррекции психологических расстройств еще в предоперационном периоде [2].

Таким образом, кардиореабилитация является важной составляющей лечения пациентов, перенесших коронарное шунтирование. Времени нахождения в стационаре недостаточно, чтобы организм полностью восстановился, поэтому дальнейшие этапы реабилитации помогут закрепить результаты терапии и улучшить качество жизни.

Литература

1. А.М. Аронов, В.П. Зайцев Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. – 2002. – № 5. – С.92-95.
2. А.А. Бокерия, А.М. Аронов, О.А. Барбараш и др. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации, 2016.
3. Ю.Н. Замотав, Ю.А. Кремнев, С.Е. Подшибякин Очерки медицинской реабилитации больных перенесших аортокоронарное шунтирование. – М.: Мед А, 2000. – 192 с
4. Т.А. Князева, В.А. Бадтиева Физиобальнеотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2008.
5. Смертность от болезней системы кровообращения в России и Москве в свете мировых тенденций/ Папанова Е., Тимонин С. // Московская медицина.- № 4 (19).-2017.-С 57-65
6. Kulik A, Ruel M, Jneid H et al, on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: A scientific statement from the American Heart Association. // Circulation.- 2015.-Vol. 131 (10).-P. 927–964.
7. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents Endorsed by the National Lipid Association. // JACC.- 2016.-Vol 68 (1).-P. 92–125.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. // Eur Heart J.- 2016.- Vol 37.-P 2315–2381.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. // Eur Heart J.- 2016.-Vol 37.-P 2129–2200.
10. Roffi M, Patrono C, Collet J-Ph et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. // Eur Heart J.- 2016.- Vol 37.-P. 267–315.
11. Smith PK, Anderson JL, Bittl JA et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation.- 2011.- Vol 124.-P.652–735.
12. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K et al, on behalf of ESC Working Group on Cardiovascular Surgery and ESC Working Group on Thrombosis Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // Eur Heart J.- 2014.- Vol 35.-P 1510–1514.
13. Windecker S, Kolh Ph, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur J Cardiothorac Surg.- 2014.- Vol 46(4).-P.517-592

Современные аспекты диетотерапии в Российской Федерации

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

Modern aspects of diet therapy in the Russian Federation

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

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

Ключевые слова: оптимальное питание, здоровое питание, лечебное питание, диетология, стандартные диеты

Резюме

Современные аспекты диетотерапии в Российской Федерации

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

В настоящее время врачи в своей практике должны использовать не номерную систему диет по М.И. Певзнеру, а шесть вариантов стандартных диет: основной вариант стандартной диеты, вариант диеты с механическим и химическим щажением, вариант диеты с повышенным количеством белка, вариант диеты с пониженным количеством белка, вариант диеты с пониженной калорийностью, вариант диеты с повышенной калорийностью. Новую систему стандартных диет отличается от ранее используемой системы диет по следующим позициям: содержанию основных пищевых веществ, энергетической ценности пищи, технологии приготовления пищи, среднесуточному набору продуктов. Новая система стандартных диет назначается в зависимости от следующих показателей: нозологической формы заболевания, стадии и периода, степени тяжести болезни, наличия осложнений со стороны различных органов и систем. С целью оптимизации рационов питания в стандартные диеты, наряду с традиционными, могут включаться функциональные и специализированные продукты питания (сухие комбинированные смеси, метаболически направленные и сбалансированные смеси и биологически активные добавки к пище: витаминно-минеральные

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; главный внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: klr3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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

Стилиди Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

комплексы, полиненасыщенные жирные кислоты, класса омега-3 и омега-6, пре- и пробиотики и пр.). Это позволяет индивидуализировать и оптимизировать химический состав и энергетическую ценность лечебно-профилактических рационов питания, применительно к состоянию пищевого статуса человека, особенностям клинического течения фазы и стадии заболевания, применяющейся терапии, характера и тяжести патологических расстройств, дополнительных реабилитационных технологий.

Ключевые слова: оптимальное питание, здоровое питание, лечебное питание, диетология, стандартные диеты.

Abstract

Modern aspects of diet therapy in the Russian Federation

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

At present, doctors in their practice should not use a numbered diet system for M. I. Pevzner, but six versions of standard diets: the basic variant of the standard diet, the diet option with mechanical and chemical sparing, the variant of diet with an increased amount of protein, the variant of diet with a reduced amount of protein, the variant of a diet with reduced caloric content, the variant of a diet with increased caloric content. The new system of standard diets differs from the previously used diet system in the following positions: the content of basic nutrients, the energy value of food, cooking technology, the average daily set of products. A new system of standard diets is prescribed depending on the following indicators: the nosological form of the disease, the stage and the period, the severity of the disease, the presence of complications from various organs and systems. In order to optimize diets in standard diets, along with traditional diets, functional and specialized foods can be included (dry composite mixtures, metabolically directed and balanced mixtures and biologically active food supplements: vitamin-mineral complexes, polyunsaturated fatty acids, omega-3 and omega-6, pre- and probiotics, etc.) This allows us to individualize and optimize the chemical composition and energy value of therapeutic and preventive diets, to the state of human food status, the peculiarities of the clinical course of the phase and stage of the disease, the therapy used, the nature and severity of pathological disorders, additional rehabilitation technologies.

Keywords: optimal nutrition, healthy nutrition, therapeutic nutrition, dietology, standard diets.

*«Ваша пища должна быть лекарством,
а ваше лекарство должно быть пищей»
Гиппократ 460 г. до н.э.*

Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных ученых доказано негативное влияние на здоровье населения нарушения питания, как его дефицитности, так и избытка, что вызывает озабоченность и стимулирует принятие корректирующих мер не только на уровне отдельных государств, но и на уровне международного сообщества [1].

Современные достижения науки и практики в области питания расширили представление о диетологической помощи населению. В настоящее время считается, что она должна включать не только оптимизацию питания больных людей, но и оптимизацию питания здорового населения (детей, взрослых, пожилых, беременных и кормящих женщин, спортсменов и других). Общеизвестным является тот факт, что оптимизация питания современного человека – важнейший путь поддержания, улучшения и восстановления его здоровья. Недаром, тезис «Здоровое питание – здоровье нации» является концепцией государственной политики по оздоровлению населения Российской Федерации [2]. Кроме того, оптимальное питание – важная составляющая качества жизни.

Концепция оптимального питания заключается в необходимости и обязательности полного обеспечения потребностей здорового и больного человека в основных пищевых ингредиентах (белках, жирах, углеводах) и калориях, соответствующих энергозатратам, а также в эссенциальных макро- и микронутриентах (витаминах, минеральных веществах), минорных биологически активных компонентах пищи (флавоноиды, индолы, фитостеролы и др.), оказывающих многостороннее действие на организм. Концепция оптимального питания базируется на 2-х законах: законе соответствия суточных энергозатрат энергетической ценности рациона (1-ый закон здорового (оптимального) питания) и законе соответствия химического состава рациона физиологическим потребностям организма в пищевых веществах и энергии (2-ой закон здорового питания) [3].

Согласно статье 39 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», «Лечебное питание – это питание, обеспечивающее удовлетворение физиологических потребностей организма человека в пищевых веществах и энергии с учетом механизмов развития заболевания, особенностей течения основного и сопутствующего заболеваний и выполняющее профилактические и лечебные задачи» [4]. Лечебное питание является

неотъемлемым компонентом лечебного процесса и профилактических мероприятий, включает в себя пищевые рационы, которые имеют установленный химический состав, энергетическую ценность, состоят из определенных продуктов, в том числе специализированных продуктов лечебного питания, подвергаемых соответствующей технологической обработке [5].

До 2003 г. лечебное питание строилось по нозологическому принципу в виде диетических рационов применительно к каждому конкретному заболеванию, которые обозначались номерами от 1 до 15 (номерная система диет М.И. Певзнера).

В современной диетологии система диет по Певзнеру считается устаревшей, так как она рассчитана, в основном, на обобщенную модель болезни, а не на больного, страдающего несколькими заболеваниями, не говоря уже об индивидуальных особенностях больного человека. Придерживаясь номерной диеты, становилось невозможным реализовать определенную систему мер, обеспечивающую быстрое восстановление гигиены внутренней среды организма.

В течение 2003-2007 гг. Министерство здравоохранения и социального развития России сформировало общие требования к организации лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях:

Проведена стандартизация лечебных рационов

Определены основные требования к стандартным диетам по химическому составу и калорийности

Определена система коррекции лечебных рационов за счет включения в диету смесей белковых композитных сухих

Введена новая система взаимозаменяемости продуктов питания

Регламентированы требования к организации энтерального питания.

Приказом Минздрава России № 330 от 05.08.2003 г. введена новая номенклатура диет (система стандартных диет), которая строится по принципу химического состава и объединяет ранее применявшиеся диеты номерной системы (диеты №1-15) [6]. Система стандартных диет учитывает:

- Нозологию
- Стадию и тяжесть болезни
- Выраженность метаболических нарушений
- Наличие осложнений

Стандартные диеты различаются по количественному и качественному составу основных пищевых веществ и микронутриентов, энергетической ценности, технологии приготовления диетических блюд и среднесуточному набору продуктов и включают шесть вариантов стандартных диет [6]:

- Основной вариант стандартной диеты (ОВД)
- Вариант диеты с механическим и химическим щажением (щадящая диета (ЩД))
- Вариант диеты с повышенным количеством белка (высокобелковая диета (ВБД))

- Вариант диеты с пониженным количеством белка (низкобелковая диета (НБД))

- Вариант диеты с пониженной калорийностью (низкокалорийная диета (НКД))

- Вариант диеты с повышенной калорийностью (высококалорийная диета (ВКД))

1. Основной вариант стандартной диеты

Основной вариант стандартной диеты соответствует 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 15 диетам номерной системы.

Показаниями к применению ОВД являются:

- ✓ хронический гастрит в стадии ремиссии;
- ✓ язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии ремиссии;
- ✓ хронические заболевания кишечника (например, синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров);
- ✓ острый холецистит и острый гепатит в стадии выздоровления;
- ✓ хронический гепатит с нерезко выраженными признаками функциональной недостаточности печени;
- ✓ хронический холецистит и желчнокаменная болезнь;
- ✓ подагра, мочекишный диатез, нефролитиаз, гиперурикемия, фосфатурия;
- ✓ сахарный диабет 2-го типа без сопутствующей избыточной массы тела или ожирения;
- ✓ заболевания сердечно-сосудистой системы с нерезким нарушением кровообращения, гипертоническая болезнь, ИБС, атеросклероз венечных артерий сердца, мозговых, периферических сосудов;
- ✓ острые инфекционные заболевания;
- ✓ лихорадочные состояния.

Общая характеристика диеты. Способ кулинарной обработки.

Диета с физиологическим содержанием белков, жиров и углеводов, обогащенная витаминами, минеральными веществами, растительной клетчаткой (овощи, фрукты). При назначении диеты больным сахарным диабетом рафинированные углеводы (сахар) исключаются. Ограничиваются азотистые экстрактивные вещества, поваренная соль (до 6-8 г/день), продукты, богатые эфирными маслами. Исключаются острые приправы, шпинат, щавель, копчености.

Блюда готовятся в отварном виде или на пару, запеченные. Температура горячих блюд – не более 60-65°C, холодных блюд – не ниже 15°C. Свободная жидкость – 1,5-2 л. Ритм питания дробный, 4-6 раз в день.

Энергетическая ценность рациона: 2170-2400 ккал

Белки общие, в т.ч. животные: 85-90 г/сут (из них: 40-45 г – животного происхождения).

Жиры общие, в т.ч. растительные: 70-80 г/сут (из них: 25-30 г – растительного происхождения).

Углеводы общие, в т.ч. моно- и дисахариды: 300-330 г/сут (из них: 30-40 г – моно- и дисахариды (рафинированные углеводы исключаются из диеты больных сахарным диабетом)).

2. Вариант диеты с механическим и химическим щажением

Вариант диеты с механическим и химическим щажением соответствует 1б, 4б, 4в, 5п (I вариант) диетам номерной системы.

Показаниями к применению ЩД являются:

- ✓ язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения и нестойкой ремиссии;
- ✓ острый гастрит;
- ✓ хронический гастрит с сохраненной и высокой кислотностью в стадии нерезкого обострения;
- ✓ гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- ✓ нарушения функции жевательного аппарата;
- ✓ острый панкреатит, стадия затухающего обострения;
- ✓ выраженное обострение хронического панкреатита.
- ✓ период выздоровления после острых инфекций;
- ✓ после операций (не на внутренних органах).

Общая характеристика диеты. Способ кулинарной обработки.

Диета с физиологическим содержанием белков, жиров и углеводов, обогащенная витаминами, минеральными веществами, с умеренным ограничением химических и механических раздражителей слизистой оболочки и рецепторного аппарата желудочно-кишечного тракта. Исключаются острые закуски, приправы, пряности; ограничивается поваренная соль (6-8 г/день). Блюда готовят в отварном виде или на пару, протертые и не протертые. Температура пищи – от 15 до 60-65°C. Свободная жидкость – 1,5-2 л. Режим питания дробный, 5-6 раз в день.

Энергетическая ценность рациона: 2170-2480 ккал

Белки общие, в т.ч. животные: 85-90 г/сут, в том числе – 40-45 г/сут – животного происхождения

Жиры общие, в т.ч. растительные: 70-80 г/сут (из них: 25-30 г – растительного происхождения).

Углеводы общие, в т.ч. моно- и дисахариды: 300-350 г/сут (из них: 50-60 г – моно- и дисахариды (рафинированные углеводы исключаются из диеты больных сахарным диабетом)).

3. Высокобелковая диета

Вариант диеты с повышенным количеством белка (высокобелковая диета) соответствует 4э, 4аг, 5п (II вариант), 7в, 7 г, 9б, 10б, 11, R-I, R-II диетам номерной системы.

Показания к применению ВБД:

- ✓ после резекции желудка через 2-4 месяца по поводу язвенной болезни при наличии демпинг-синдрома, холецистита, гепатита;
- ✓ хронический энтерит при наличии выраженного нарушения функционального состояния пищеварительных органов;
- ✓ глютенная энтеропатия, целиакия;
- ✓ Хронический панкреатит в стадии ремиссии;
- ✓ Хронический гломерулонефрит нефротического типа в стадии затухающего обострения без нарушений азотовыделительной функции почек;
- ✓ сахарный диабет 1 или 2 типа без сопутствующего ожирения и нарушений азотовыделительной функции почек;
- ✓ ревматизм с малой степенью активности процесса при затяжном течении болезни без нарушения кровообращения;
- ✓ ревматизм в стадии затухающего обострения;
- ✓ туберкулез легких;
- ✓ нагноительные процессы;
- ✓ ожоговая болезнь.

Общая характеристика диеты. Способ кулинарной обработки.

Диета с повышенным содержанием белка, нормальным количеством жиров, сложных углеводов и ограничением легкоусвояемых углеводов. При назначении диеты больным сахарным диабетом и после резекции желудка с демпинг-синдромом рафинированные углеводы (сахар) исключаются. Ограничиваются поваренная соль (6-8 г/день), химические и механические раздражители желудка, желчевыводящих путей. Блюда готовят в отварном, тушеном, запеченном, протертом и не протертом виде, на пару. Температура пищи – от 15 до 60-65°C. Свободная жидкость – 1,5-2 л. Режим питания дробный, 4-6 раз в день.

Энергетическая ценность рациона: 2080-2690 ккал

Белки общие, в т.ч. животные: 110-120 г/сут, в том числе – 45-50 г/сут – животного происхождения

Жиры общие, в т.ч. растительные: 80-90 г/сут (из них: 30 г – растительного происхождения).

Углеводы общие, в т.ч. моно- и дисахариды: 250-350 г/сут (из них: 30-40 г – моно- и дисахариды (рафинированные углеводы исключаются из диеты больных сахарным диабетом и больных после резекции желудка с демпинг-синдромом)).

4. Низкобелковая диета

Вариант диеты с пониженным количеством белка (низкобелковая диета) соответствует 7б, 7а диетам номерной системы.

Показанием к применению НБД является хронический гломерулонефрит с резко и умеренно выраженным нарушением азотовыделительной функции почек и выраженной и умеренно выраженной азотемией.

Общая характеристика диеты. Способ кулинарной обработки

Диета с ограничением белка до 0,8 г или 0,6 г или 0,3 г/кг идеальной массы тела (до 60, 40 или 20 г/день), с резким ограничением поваренной соли (1,5-3 г/день) и жидкости (0,8-1 л). Исключаются азотистые экстрактивные вещества, алкоголь, какао шоколад, кофе, соленые закуски. В диету вводятся блюда из саго, безбелковый хлеб, пюре, муссы из набухающего крахмала. Блюда готовятся без соли, в отварном виде, на пару, не протертые. Пища готовится в отварном виде на пару, не измельченная. Рацион обогащается витаминами, минеральными веществами. Свободная жидкость – 0,8-1,0 л. Режим питания дробный, 4-6 раз в день.

Энергетическая ценность рациона: 2120-2650 ккал

Белки общие, в т.ч. животные: 20-60 г/сут, в том числе – 15-30 г/сут – животного происхождения

Жиры общие, в т.ч. растительные: 80-90 г/сут (из них: 20-30 г – растительного происхождения).

Углеводы общие, в т.ч. моно- и дисахариды: 350-400 г/сут (из них: 50-100 г – моно- и дисахариды).

5. Низкокалорийная диета

Вариант диеты с пониженной калорийностью (**низкокалорийная диета**) соответствует 8, 8а, 8о, 9а, 10с диетам номерной системы.

Показаниями к назначению НКД являются:

- различные степени алиментарного ожирения при отсутствии выраженных осложнений со стороны органов пищеварения, кровообращения и др. заболеваний, требующих специальных режимов питания;

- сахарный диабет II типа с ожирением;
- сердечно-сосудистые заболевания при наличии избыточного веса.

Общая характеристика диеты. Способ кулинарной обработки.

Диета с умеренным ограничением энергетической ценности (до 1300-1600 ккал/день) преимущественно за счет жиров и углеводов. Исключаются простые сахара, ограничиваются животные жиры, поваренная соль (3-5 г/день). Включаются растительные жиры, пищевые волокна (сырые овощи, фрукты, пищевые отруби). Ограничивается жидкость. Пища готовится в отварном виде или на пару, без соли. Свободная жидкость – 0,8-1,5 л. Режим пи-

тания дробный, 4-6 раз в день.

Энергетическая ценность рациона: 1340-1550 ккал.

Белки общие, в т.ч. животные: 70-80 г/сут, в том числе – 40 г/сут – животного происхождения

Жиры общие, в т.ч. растительные: 60-70 г/сут (из них: 25 г – растительного происхождения).

Углеводы общие, в т.ч. моно- и дисахариды: 130-150 г/сут (моно- и дисахариды исключаются).

6. Высококалорийная диета

Вариант диеты с повышенной калорийностью (высококалорийная диета) соответствует 11 диете номерной системы.

Показаниями к назначению ВКД являются:

- Туберкулез органов дыхания:
 - ✓ первичный;
 - ✓ инфильтративный;
 - ✓ казеозная пневмония;
 - ✓ туберкулема в фазе распада;
 - ✓ кавернозный;
 - ✓ цирротический;
 - ✓ туберкулезный плеврит, в том числе эмпиема; бронхов; силикотуберкулез.
- Внелегочный туберкулез:
 - ✓ центральной нервной системы;
 - ✓ периферических лимфатических узлов;
 - ✓ органов брюшной полости;
 - ✓ мочеполовой системы;
 - ✓ генитальный;
 - ✓ костно-мышечной системы;
 - ✓ глаз;
 - ✓ кожи и слизистых оболочек.
- Туберкулез в сочетании с другой патологией:
 - ✓ ВИЧ;
 - ✓ сахарным диабетом;
 - ✓ хронической обструктивной болезнью легких;
 - ✓ токсикоманией и алкоголизмом;
 - ✓ гепатитом;
 - ✓ профвредностью.
- Туберкулез в сочетании с множественной лекарственной устойчивостью.

Общая характеристика диеты. Способ кулинарной обработки

Диета с повышенным содержанием белка, жира, физиологическим количеством сложных углеводов, ограничением легкоусвояемых сахаров, поваренной соли (до 6 г/день). Диета с повышенной энергетической ценностью. При назначении диеты больным сахарным диабетом рафинированные углеводы (сахар) исключаются. Блюда готовят в отварном, тушеном, запечённом виде, с механическим или без механического щажения. Температура пищи – от 15 до 60-65 градусов С. Свободная жидкость – 1,5-2 л. Режим питания – дробный, 4-6 раз в день.

Энергетическая ценность рациона: 3100-3600 ккал.

Белки общие, в т.ч. животные: 130-140 г/сут, в том числе – 60-70 г/сут – животного происхождения

Жиры общие, в т.ч. растительные: 110-120 г/сут (из них: 40 г – растительного происхождения).

Углеводы общие, в т.ч. моно- и дисахариды: 400-500 г/сут (из них – 50 г – моно- и дисахариды).

Таким образом, уже начиная с 2003 г., врачи в своей практике должны использовать не привычную всем номерную систему диет по М.И. Певзнеру, а новую систему стандартных диет, которая отличается от ранее используемой системы диет по следующим позициям: содержанию основных пищевых веществ, энергетической ценности пищи, технологии приготовления пищи, среднесуточному набору продуктов. Новая система стандартных диет назначается в зависимости от следующих показателей: нозологической формы заболевания, стадии и периода, степени тяжести болезни, наличия осложнений со стороны различных органов и систем. С целью оптимизации рационов питания, согласно новой редакции приказа № 330, в стандартные диеты, наряду с традиционными, в том числе традиционными обогащенными продуктами питания, могут включаться функциональные и специализированные продукты питания (сухие композитные смеси, метаболически направленные и сбалансированные смеси и биологически активные добавки к пище (БАД): витаминно-минеральные комплексы (ВМК), полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), класса омега-3 и омега-6, пре- и пробиотики и пр. Это позволяет индивидуализировать и оптимизировать химический состав и энергетическую ценность лечебно-профилактических рационов питания, применительно к состоянию пищевого статуса человека, особенностям клинического течения фазы и стадии заболевания, применяющейся терапии, характера и тяже-

сти патологических расстройств, дополнительных реабилитационных технологий [7].

Кроме того, в лечебно-профилактических учреждениях России, наряду со стандартными рационами, по показаниям могут применяться и специальные диеты, такие как хирургические, разгрузочные, вегетарианские, адаптационные, разгрузочно-диетическая терапия (лечебное голодание) и пр. При включении в стандартные диеты функциональных пищевых продуктов можно целенаправленно изменять химический состав и энергетическую ценность лечебно-профилактических рационов питания применительно к особенностям течения заболеваний, пищевому статусу больного и наличию сопутствующей патологии [1, 7].

Литература

1. Барановский А.Ю. *Диетология* 5-е издание, переработанное и дополненное: – Питер, 2018. – 1024 с.
2. Государственная политика Российской Федерации в области здорового питания: Доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. – 89 с.
3. Научные основы здорового питания / под ред. В.А. Тутельяна: – М.: Издательский дом «Панорама», 2010. – 816 с.
4. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ
5. Лечебное питание: современные подходы к стандартизации диетотерапии / под ред. В.А. Тутельяна [и др.]. – Москва: Династия, 2010. – 301 с.
6. Приказ Минздрава России от 05.08.2003 N 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации»
7. Применение диетического и функционального питания в лечебно-профилактических и реабилитационных программах / Клинические рекомендации под ред. Сергеева В.Н. [и др.]: – Москва, 2015. – 80 с.

Степень профессионального риска и оценка уровней цитокинов в ранней диагностике и прогнозировании профессиональных заболеваний легких

С.А. Бабанов, Д.С. Будащ

Degree of professional risk and estimation of cytokine levels in early diagnosis and prognosis of professional lung diseases

S.A. Babanov, D.S. Budash

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара

Ключевые слова. Профессиональные заболевания легких, профессиональный риск, цитокины, факторы роста

Резюме

Степень профессионального риска и оценка уровней цитокинов в ранней диагностике и прогнозировании профессиональных заболеваний легких

С.А. Бабанов, Д.С. Будащ

Введение: Статья посвящена оценке уровня профессиональной пульмонологической заболеваемости, профессиональных рисков и наиболее значимых факторов иммунного профиля при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей.

Цель исследования: Определения типов течения заболевания у лиц, имеющих контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, для дальнейшего прогнозирования развития профессиональной бронхолегочной патологии.

Материал и методы: Были проанализированы заболеваемость профессиональными заболеваниями органов дыхания по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии с расчетом относительного риска и его этиологической доли. На клиническом этапе работы проведено обследование 161 человека. Уровни иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Гемолитическая активность комплемента и уровень миелопероксидазы определялись при помощи стандартных реакций. Определение уровня общего IgE, фибронектина, цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α , факторов роста FGF2, VEGF в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Обработка численных данных проводилась методами дескриптивной статистики, дисперсионного, корреляционного, кластерного и дискриминантного анализа. Достоверность различий определялась

Бабанов Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени з.д.н. РФ профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Главный внештатный специалист по профпатологии Министерства здравоохранения Самарской области. Контактная информация: 443099 г. Самара, ул. Чапаевская 89, e-mail: s.a.babanov@mail.ru

Будащ Дарья Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени з.д.н. РФ профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: 443099 г. Самара, ул. Чапаевская 89

при помощи непараметрического U-критерия Манн-Уитни. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена.

Результаты: Разработана математическая модель определения типов течения заболевания у лиц, имеющих контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, и позволяющая соотнести новый случай к группе контактных (или вариантам течения пылевых заболеваний легких или исключить диагноз пылевых заболеваний легких).

Ключевые слова. Профессиональные заболевания легких, профессиональный риск, цитокины, факторы роста

Abstract

Degree of professional risk and estimation of cytokine levels in early diagnosis and prognosis of professional lung diseases

S.A. Babanov, D.S. Budash

Introduction: the article is devoted to the assessment of the level of professional pulmonological morbidity, occupational risks and the most significant factors of the immune profile under the influence of industrial fibrogenic aerosols.

The purpose of the study: to determine the types of the disease in persons having contact with industrial fibrogenic aerosols, for future forecasting of development of occupational bronchopulmonary pathology.

Materials and methods: the incidence of occupational respiratory diseases was analyzed according to the Department of occupational pathology of the regional center of occupational pathology with the calculation of the relative risk and its etiological fraction. 161 patients were examined at the clinical stage of the work. Serum levels of immunoglobulins A, M, G were determined by radial immunodiffusion using Mancini. Hemolytic activity of complement and level of myeloperoxidase were determined by standard reactions. Determination of the levels of total IgE, fibronectin, cytokines IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α , growth factors FGF2, VEGF in serum was carried out by solid-phase enzyme immunoassay. Numerical data processing was carried out by the methods of descriptive statistics, dispersion, correlation, cluster and discriminant analysis. The accuracy of the differences was determined using a nonparametric Mann-Whitney U-test. The correlation analysis was performed by Spearman method.

Results: a mathematical model has been developed to determine the types of the disease course in people who have contact with industrial fibrous aerosols, and to correlate the new case to the group of contact (or variants of the course of dust lung diseases or to exclude the diagnosis of dust lung diseases).

Keywords: professional lung diseases, occupational risk, cytokines, growth factors

Актуальность. В настоящее время, несмотря на развитие научно-технического прогресса и внедрение современных безопасных технологий на производствах, связанных с пылеобразованием и пылевыделением, проблема пылевых заболеваний лёгких, обусловленных воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей, остаётся актуальной не только для Российской Федерации, но и для большинства ведущих экономик мира, что связано со значительными финансовыми потерями, как со стороны пациента, так и работодателя и системы социального страхования [1, 2]. Повышенный риск развития пылевой патологии легких отмечен в машиностроительной и горнодобывающей промышленности. При этом наиболее пылеопасными признаны профессии обрубщика литья, наждачника, заточника, шлифовщика, полировщика, шихтовщика, земледеля, формовщика, сушильщика, проходчика, горнорабочего очистного забоя, газосварщика [3, 4].

Материал и методы исследования

Были проанализированы заболеваемость профессиональными заболеваниями органов дыхания по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» за 2011-2015 годы, а также по заболеваемости профессиональной бронхиальной астмой также и за 2016, и 2017 годы. Риск развития заболевания оценивали с помощью отношения шансов (odds ratio, OR) по формуле:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

где a и b – число лиц с наличием и отсутствием маркера среди больных; c и d – число лиц с наличием и отсутствием маркера среди здоровых.

В случае, когда один из параметров был равен 0, показатель OR вычислялся по формуле: $[(2a+1) \times (2d+1)] / [(2b+1) \times (2c+1)]$.

OR>1 рассматривали как положительную ассоциацию «фактор риска»), OR<1 – как отрицательную ассоциацию («протективный фактор»), OR=1 считали отсутствием ассоциации. Границы 95% доверительного интервала для отношения шансов определяли по формулам: верхняя граница: $\exp [\ln (OR) + 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}]$; нижняя граница: $\exp [\ln (OR) - 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}]$.

Степень профессионального риска оценивалась посредством расчета относительного риска – RR (relative risk), его этиологической доли (EF). Величина RR показывает, во сколько раз больше имеется риск развития заболевания в случае наличия у человека данного профессионального фактора риска, чем при его отсутствии. $RR = I_e/I_i$, где I_e – заболеваемость среди лиц, подвергавшихся воздействию профессиональных факторов риска, I_i – заболеваемость среди лиц, не подвергавшихся воздействию факторов риска [5, 6]. Этиологическая доля относительного риска в развитии заболевания определялась по формуле $EF = (RR-1)/RR \times 100$, где EF – этиологическая доля (фракция), RR – относительный риск. Этот показатель определяет долю заболеваемости в популяции, обусловленную воздействием фактора риска и позволяет оценить степень обусловленности заболевания данным фактором. Степень профессионального риска оценивали как: малую – при значении $1,0 < RR < 1,4$ и $EF < 33\%$; среднюю – при $1,5 < RR < 2,0$ и EF – от 33 до 50%; высокую – при $RR > 2,0$ и $EF > 50\%$ [7, 8]. Для расчета показателей использовались специализированные компьютерные программы.

На клиническом этапе работы проведено обследование 161 человека основных групп: 1-я группа – 35 человек, имевшие длительный производственный контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, у которых не было обнаружено клинических и рентгенологических признаков поражения легких (контактные), 2-я группа – 39 человек с хроническим пылевым бронхитом, 3-я группа – 56 больных силикозом (преимущественно интерстициальная форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям от s1 до u2), 4-я группа – 31 больной с пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (преимущественно узелковая форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям p1, p2, q1, q2). В 5-ю группу (контрольная группа) вошли 60 человек – доноры ГБУЗ СО «Самарская станция переливания крови», а также работники промышленных предприятий и учреждений, не имевшие в процессе работы контакта с профессиональными вредностями (здоровые). Нозологическая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Работа проведена с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследования и защиту их здоровья и прав в соответствии с требованиями Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (64-ая

Генеральная Ассамблея ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 года). Всеми обследованными была подписана и датирована унифицированная форма протокола добровольного информированного согласия. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Все случаи профессиональных заболеваний обсуждались на врачебно-экспертной комиссии отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района». Диагноз заболевания (форма патологии, клинические особенности) ставился в соответствии с Перечнем профессиональных заболеваний, утвержденным Приказом № 417н МЗ и СР РФ от 27 апреля 2012 года «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов» [под редакцией Н.Ф. Измерова, А.Ю. Бушманова, И.В. Бухтиярова, 2014], критериями, предлагаемыми Национальным руководством «Профессиональные заболевания органов дыхания» [под редакцией Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина, 2015], современной классификацией на основании данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда, клинко-функционального, иммунологического и рентгенологического обследования. Уровни иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F., 1965]. Гемолитическая активность комплемента и уровень миелопероксидазы определялись при помощи стандартных реакций. Определение уровней общего IgE, фибронектина, цитокинов IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-8, IFNγ, TNFα, факторов роста FGF2, VEGF в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Обработка численных данных проводилась методами дескриптивной статистики, дисперсионного, корреляционного, кластерного и дискриминантного анализа. Достоверность различий определялась при помощи непараметрического U-критерия Манн-Уитни. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена.

Результаты и обсуждение

При проведении анализа заболеваемости профессиональными заболеваниями органов дыхания по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» за 2011-2015 годы установлено, что профессиональные заболевания легких занимают одно из лидирующих мест в структуре профессиональной заболеваемости в Самарской области – 19,57% (74 случая из 378 установленных диагнозов) в 2011 году, 19,49% (69 случаев из 354 установленных диагнозов) в 2012 году, 16,80% (61 случай из 363 установленных диагнозов) в 2013 году, 19,46% (88 случаев из 452 уста-

Нозологическая характеристика обследованных

Группа	Диагноз	n	Возраст						
			X	-0,95	0,95	Min	Max	S	S
1 группа	Контактные	35	47,48	45,24	49,72	43	51	2,62	0,49
2 группа	Хронический пылевой бронхит	39	49,51	48,63	52,39	45	56	2,71	0,43
3 группа	Силикоз	56	52,43	50,54	54,32	47	60	3,33	0,45
4 группа	Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей	31	53,1	51,97	55,23	49	60	3,08	0,55
5 группа	Контрольная группа	60	49,62	48,82	51,41	44	55	3,08	0,4

Табл. 2

Выявляемость профессиональных заболеваний органов дыхания по данным отделения профпатологии

Год наблюдения	Количество первичных случаев (всего)	В том числе профессиональные заболевания органов дыхания
2011	378	74 (19,57%)
2012	354	69 (19,49%)
2013	363	61 (16,80%)
2014	452	88 (19,46%)
2015	364	53 (15,31%)

Табл. 3

Отношение шансов (OR) и относительный риск развития (RR) развития заболеваний органов дыхания при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей

Показатели	ПФА, высоко фиброгенные (n=130)	ПФА, умеренно фиброгенные (n=90)	Пфа, Высоко дисперсные сварочные аэрозоли (n=84)	Пфа, общая группа (n=304)
Отношение шансов (OR)	2,933	1,902	2,72	2,538
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,289	0,321	0,319	0,257
Нижняя граница 95% ДИ (CI) OR	1,664	1,014	1,457	1,534
Верхняя граница 95% ДИ (CI) OR	5,17	3,567	5,079	4,198
Относительный риск (RR)	2,115	1,611	2,024	1,941
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,209	0,238	0,225	0,196
Нижняя граница 95% ДИ (CI) RR	1,403	1,01	1,301	1,321
Верхняя граница 95% ДИ (CI) RR	3,188	2,569	3,148	2,851
Этиологическая фракция относительного риска (EF)	0,5272	0,3793	0,5059	0,4848

новленных диагнозов) в 2014 году, 15,31% (53 случая из 364 установленных диагнозов) в 2015 году.

Диагноз профессиональных заболеваний легких в условиях отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» устанавливался на основании современных критериев диагностики данных заболеваний с учетом требований Приказа №417 н МЗ и СР РФ 27 апреля 2012 г. «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», данных комплексного клинического, функци-

онального, рентгенологического, фибробронхоскопического и лабораторного обследования.

При этом следует обратить внимание, что не всем работникам промышленных и сельско-хозяйственных предприятий, поступивших в отделение профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» для обследования и решения экспертных вопросов о связи заболевания с профессией был установлен профессиональный диагноз. Процент положительного решения экспертных во-

Средние значения иммунологических показателей при пылевых заболеваниях легких и в контрольной группе (дескриптивная статистика)

Показатели	Контактные (n=35)	Хронический пылевой бронхит (n=39)	Силикоз (n=56)	Пневмокониоз от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей (n=31)	Группа контроля (n=60)
	X±S	X±S	X±S	X±S	X±S
IgA, г/л	2,19±0,14	2,54±0,21	1,72±0,19	1,58±0,34	1,83±0,12
IgM, г/л	1,49±0,11	1,58±0,09	1,22±0,27	1,16±0,18	1,32±0,15
IgG, г/л	15,17±1,16	16,56±1,78	18,08±1,28	20,74±1,98	14,78±1,17
IgE, МЕ/мл	108,98±13,99	182,82±21,41	154,22±12,45	258,16±11,62	71,11±15,72
Миелопероксидаза, %	54,09±2,17	67,23±2,56	68,36±3,76	58,69±2,15	47,81±2,96
Фибронектин, нг/мл	319,66±18,45	386,48±28,79	676,31±46,66	738,92±32,23	285,42±24,82
СН50 е.а.	48,86±1,29	46,82±2,87	35,24±1,98	32,11±2,35	50,08±2,11
IL-1α, пг/мл	7,45±1,42	11,14±2,33	14,46±1,56	18,62±1,88	000±000
IL-1β, пг/мл	35,44±1,27	12,27±1,72	9,72±1,42	6,29±1,06	28,98±1,96
IL-4, пг/мл	46,19±2,99	51,18±2,29	39,83±2,89	109,19±2,12	30,41±1,51
IL-8 пг/мл	21,66±1,18	61,68±4,21	62,84±3,84	82,26±6,44	15,62±1,12
IFNγ, пг/мл	272,14±12,86	180,02±5,67	147,22±6,89	427,78±16,42	192,75±11,09
TNFα, пг/мл	27,14±2,28	32,88±2,99	89,87±5,28	134,58±7,78	42,18±3,23
FGF2, пг/мл	2,18±0,14	12,48±1,24	18,14±2,17	3,98±0,36	1,42±0,14
VEGF, пг/мл	264,12±18,14	338,56±24,17	632,76±31,12	798,74±28,76	144,12±14,22

просов и установления профессионального бронхолегочного заболевания составил 51,39% в 2011 году, 54,33% в 2012 году, 49,69% в 2013 году, 52,38% в 2014 году и 38,69% в 2015 году.

Остальные случаи – диагноз заболевания бронхолегочной системы не подтвержден, или заболевание бронхолегочной системы после проведения обследования и врачебно-экспертной комиссии признано не связанным с профессией. Анализ медицинской документации и анкетный опрос лиц с первично установленным диагнозом профессиональных заболеваний легких показал, что среди этих больных число лиц направленных в отделение профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» для обследования и решения экспертных вопросов о связи заболевания с профессией после проведения периодического медицинского осмотра (подозрение на профессиональное заболевание выявлено в ходе проведения периодического медицинского осмотра) недостаточно высок: 58,11% в 2011 году, 71,01% в 2012 году, 55,74% в 2013 году, 56,82% в 2014 году, 58,49% в 2015 году. Остальные случаи профессиональных заболеваний легких не были первично выявлены в ходе проведения периодических медицинских осмотров и были диагностированы при самостоятельном целенаправленном обращении пациентов в лечебные учреждения города Самары и Самарской области, что свидетельствует о недостаточно высоком качестве проводимых периодических медицинских осмотров работающих.

Проведено обследование 304 человека (мужчины) со стажем работы более 10 лет в условиях воздействия высоких концентраций промышленных фиброгенных аэрозолей (свыше предельно допу-

стимых концентраций (ПДК)), проходивших углубленный периодический медицинский осмотр в областном центре профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района». Все обследованные имели условия труда класс 3 «вредный» – степень вредности с 1 по 3 (3.1-3.3) по пылевому фактору. Группу сравнения составили 120 человек, работники тех же предприятий, а также доноры ГБУЗ СО «Самарская станция переливания крови», не имевшие в процессе работы контакта с промышленными фиброгенными аэрозолями.

Согласно данным, полученным при проведении углубленных периодических медицинских осмотров, профессиональные заболевания органов дыхания выявлены среди 42,31% обследованных, работающих в контакте с высокофиброгенными промышленными аэрозолями, что в 2,12 раза выше, чем в группе сравнения (относительный риск RR=2,115, EF=52,72%, 95% CI=1,403-3,188; отношение шансов OR=2,933, 95% CI=1,664-5,170). При углубленном периодическом медицинском осмотре профессиональные заболевания органов дыхания выявлены у 32,22% обследованных, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями умеренно фиброгенного действия, что в 1,61 раза выше, чем в группе сравнения (относительный риск RR=1,611, EF=37,93%, 95% CI=1,010-2,569; отношение шансов OR=1,902, 95% CI=1,014-3,567). При углубленном периодическом медицинском осмотре профессиональные заболевания органов дыхания выявлены у 40,47% обследованных, работающих в контакте с высокодисперсными сварочными промышленными аэрозолями, что в 2,02 раза выше, чем в группе сравнения (относительный риск RR=2,024, EF=50,69%, 95% CI=1,301-3,148; отношение шансов OR=2,720, 95% CI=1,457-5,079). Оценка

профессиональных рисков развития играет важную роль в ранней диагностике, прогнозировании развития и выработке стратегий профилактики пылевых заболеваний легких, так как относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием, что определяет его как меру влияния фактора риска, которая важна при изучении этиологии заболевания.

На клиническом этапе работы установлено, что содержание IgA (г/л) в сыворотке крови увеличено в группе контактных и при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,05$). Снижение же уровня IgA в сыворотке крови при пневмокониозе от действия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,05$) может быть объяснено как угнетением системы фагоцитоза, так и увеличением при данной форме заболевания количества антигенов, с которыми IgA специфически связывается. Уровень IgM (г/л) увеличен в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите, ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно) и снижен при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,05$). Наблюдается увеличение уровня IgG (г/л) с различной достоверностью во основных группах обследуемых, кроме группы контактных.

Обращает на себя увеличение уровня Ig E (МЕ/мл) в основных группах обследуемых. Так, наиболее значимые изменения, до величин, характерных для аллергической сенсибилизации, выявлены при хроническом пылевом бронхите и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$), что, по нашему мнению, может быть обусловлено как воздействием аэрозолей металлов, входящих в состав высокодисперсных сварочных аэрозолей, так и большей распространенностью на производствах промышленных аэрозолей сложного состава, обладающих раздражающим и сенсибилизирующим действием. При формировании асептического гранулематозного типа воспаления при пылевых заболеваниях легких происходит перекрестное связывание поливалентным промышленным аллергеном специфического IgE, фиксированного на высокоаффинных IgE-рецепторах 1-го типа, что вызывает активацию тучных клеток и базофилов, которые индуцируют и поддерживают аллергическую реакцию в респираторном тракте с помощью IgE-зависимого механизма. Синтез IL-1 α (пг/мл) увеличен как в группе контактных больных хроническим пылевым бронхитом, так и при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$ для каждой группы). Так как IL-1 α является внутрисекреторным, то его обнаружение в высокой концентрации в сыворотке крови можно расценивать как маркер повреждения клеток (в первую очередь, эпителия слизистой бронхов). Также в нашем исследовании установлено достоверное увеличение концентрации IL-1 β в группе контактных ($p < 0,05$) и ее снижение при хроническом пылевом бронхите, пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозо-

лей ($p < 0,001$), силикозе ($p < 0,01$). Снижение активности IL-1 β является критерием низкой активности (персистенции) воспалительного процесса в легких при данных заболеваниях. Наблюдается достоверное увеличение концентрации IL-8 (пг/мл), выполняющего роль индуктора острых воспалительных реакций и стимулирующего адгезивные свойства и хемотаксис нейтрофилов в сыворотке крови при хроническом пылевом бронхите, силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$).

Увеличение сывороточной концентрации IFN γ в группе контактных и при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$) определяется, по нашему мнению, степенью полноценности защитных функций альвеолярных макрофагов, а также переходом от реакций врожденного иммунитета к реакциям адаптивного иммунного ответа и преобладанию клеточно-опосредованного ответа. Кроме того, обладая мощным противовоспалительным действием, IFN γ способствует выработке организмом эффективных средств обратной регуляции его активности (прежде всего, в виде образования противовоспалительных цитокинов, например IL-4), что также показано в нашем исследовании. В группах пациентов с хроническим пылевым бронхитом и силикозом уровень сывороточной концентрации IFN γ достоверно снижен ($p < 0,05$), что, по нашему мнению, может говорить о низкой эффективности клеточных факторов иммунитета, способствующей хронизации воспалительного процесса в легочной паренхиме.

Снижение сывороточной концентрации TNF α (пг/мл), определяемое в группе контактных ($p < 0,01$) и при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,05$), учитывая тот факт, что TNF α продуцируется моноцитами, макрофагами, может быть объяснено недостаточной стимуляцией макрофагальной защиты организма. Высокие же величины TNF α при силикозе и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,001$) свидетельствуют о высокой степени воспалительной реакции и позволяют с позиций цитотоксического эффекта TNF α рассматривать патологический процесс в данных группах как деструктивный.

При анализе уровня FGF2 (фактора роста фибробластов, пг/мл) установлено его достоверное повышение в группе контактных ($p < 0,05$), при хроническом пылевом бронхите, силикозе ($p < 0,001$) и пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей ($p < 0,01$). По нашему мнению, увеличение уровня FGF2 при пылевых заболеваниях легких связано с тем, что пылевая частица, поглощенная макрофагами, разрушает их лизосомы, высвобождается, а затем вновь поглощается другими макрофагами, которые продуцируют факторы, способствующие пролиферации фибробластов и формированию коллагена, являющегося морфологической основой пневмофиброза. При оценке уровня VEGF (фактора роста эндотелия сосудов, пг/мл)

установлено его достоверное повышение в группе контактных, при хроническом пылевом бронхите ($p < 0,01$) и силикозе ($p < 0,001$). В группе больных пневмокониозом от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей уровень VEGF увеличен наиболее значимо (до $798,74 \pm 28,7$ пг/мл) и имеет достоверные отличия как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и с группой больных силикозом ($p < 0,05$). По нашему мнению, повышение VEGF в основных группах обследуемых является проявлением адаптивной реакции организма на развитие гипоксии при пылевых заболеваниях легких. Кроме того, учитывая канцерогенные свойства ряда компонентов, входящих в состав высокодисперсных сварочных аэрозолей и способность VEGF стимулировать рост сосудов при развитии злокачественных новообразований, его увеличение при пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей, следует рассматривать как неблагоприятный факт, требующий дальнейшего наблюдения.

Нами было проведено математическое моделирование и разработана математическая модель определения типов течения заболевания у лиц, имеющих контакт с промышленными фиброгенными аэрозолями, позволяющая соотнести новый случай к группе контактных (или вариантам течения пылевых заболеваний легких) или исключить диагноз пылевых заболеваний легких.

При разработке математической (прогностической) модели мы учитывали наиболее важные признаки заболевания, для отбора которых нами был использован дискриминантный анализ. Для каждого признака заболевания определялся критерий Фишера (F-критерий), и на основании полученного цифрового значения оценивался количественный вклад каждого признака заболевания. По критерию Фишера были включены 15 признаков. Самым весомым признаком стало значение показателя фактора некроза опухоли- α (критерий Фишера 78,776). Затем в порядке убывания роли влияния шли следующие информационные признаки: повышение FGF2, снижение интерферона- γ , повышение уровня интерлейкина-8, повышение уровня интерлейкина-4, повышение VEGF, повышение общего IgE, повышение уровня фибронектина, стаж работы во вредных условиях труда, снижение объема форсированного выдоха в течении первой секунды, снижение модифицированного индекса Тиффно, снижение скорости форсированного выдоха при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких, повышение вязкостного дыхательного сопротивления, снижение фракции выброса левого желудочка, повышение систолического давления в легочной артерии.

Данная математическая модель явилась основой для разработки «Программы ранней диагностики и профилактики пылевых заболеваний легких», позволяющей оптимизировать диагностический поиск и раннюю диагностику при пылевых заболева-

ниях легких, которые рекомендуется использовать в практической деятельности лечебно-профилактических учреждений: в работе пульмонологов, терапевтов, профпатологов [9, 10].

Заключение

Таким образом, определение особенностей степени профессионального риска, показателей иммунного гомеостаза в группе контактных и при различных нозологических формах пылевых заболеваний легких (хроническом пылевом бронхите, силикозе, пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей) позволяют нам установить особенности возникновения, течения и прогрессирования пылевых заболеваний легких, что позволит не только повысить качество ранней диагностики, но оптимизировать стратегии первичной и вторичной профилактики при данной патологии, прогнозировать течение заболевания, снизить число инвалидизирующих форм профессиональных заболеваний легких.

Литература

1. Профессиональные заболевания органов дыхания. Нац. рук. / под ред. акад. РАН Н.Ф. Измерова, акад. РАН А.Г. Чучалина. — М.: «Гэотар-медиа», 2015. — 792 с.
2. Мартинсоне Ж.С. Предварительное исследование наночастиц в различных процессах илифования в Латвии / Ж.С. Мартинсоне, Д.В. Калюжная, И.Ю. Мартиньоне, И.А. Ванадзиньш // *Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте»*. — Минск, республика Беларусь. — 2017. — С. 203-208.
3. Величковский Б.Т. Оценка цитотоксичности пыли при изготовлении высокоглиноземных муллитовых огнеупорных глин / Б.Т. Величковский, Б.Б. Фишман // *Гигиена и санитария*. — 1999. — № 5. — С. 53-57.
4. Профессиональные болезни. Руководство для врачей. / Под редакцией академика РАН Н.А. Мухина, профессора С.А. Бабанова. — М. — «Гэотар-медиа». — 2018. — 576 с.
5. Власов В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. — М., 2001. — 392 с.
6. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М., 1998. — С. 211-267.
7. Методика расчета индивидуального профессионального риска в зависимости от условий труда и состояния здоровья работников / Н.Ф. Измеров, А.В. Прокопенко, Н.П. Симонова [и др.] // *Актуальные проблемы медицины труда: сб. тр. / под ред. Н.Ф. Измерова*. — М.: Реинфор, 2010. — С. 132-162.
8. Косарев В.В. Эпидемиологические исследования в медицине труда / В.В. Косарев, В.С. Лотков, С.А. Бабанов // *Медицина труда и промышленная экология*. — 2006. — № 8. — С. 1-4.
9. Бабанов С.А. Состояние гуморального иммунитета при хроническом пылевом бронхите и пневмокониозах от воздействия различных видов фиброгенной пыли / С.А. Бабанов, Д.С. Будаш // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. — 2016. — № 3. — С. 23-34.
10. Бабанов С.А. Иммунный профиль и значение его оценки в прогнозировании течения пылевых заболеваний легких / С.А. Бабанов, Д.С. Будаш // *Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте»*. — Минск, республика Беларусь. — 2017. — С. 61-65.

Эффективность различных мукоадгезивных средств при лечении эрозивной формы красного плоского лишая

Ю.М. Федотова, И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова

Efficiency of various mucoadhesive drugs in treatment of erosive form of red plane

Y.M. Fedotova, I.V. Firsova, Yu.A. Macedonova

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Волгоград

Ключевые слова: красный плоский лишай, эрозия, язва, боль, мукоадгезивный препарат

Резюме

Эффективность различных мукоадгезивных средств при лечении эрозивной формы красного плоского лишая

Ю.М. Федотова, И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова

На сегодня проблема лечения воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки полости рта представляет одну из важных и до конца не решенных задач современной стоматологии. Во многом это связано со сложностью диагностики, неуклонным ростом заболеваемости среди различных возрастных и социальных групп населения, влиянием системных заболеваний, а также ограниченным выбором лекарственных средств, обладающих высоким тропным действием к слизистой оболочке. Применение современных мукоадгезивных средств позволяет увеличивать биодоступность лекарственных веществ, минимизировать потери при распределении в тканях, поддерживать концентрацию в очаге повреждения, а значит, повышает эффективность проводимой терапии. Достоинствами локальных методов терапии являются направленность назначения (непосредственно на очаг воспаления), хорошая переносимость, уменьшение количества препаратов, применяемых внутрь. В качестве мукоадгезивных препаратов при лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая мы применяли саморассасывающиеся пластины КП-Пласт Вита. Данный препарат является перспективным для терапевтического применения при воспалительно-деструктивных заболеваниях полости рта. Показанные механизмы действия саморассасывающихся пластин КП-Пласт Вита на воспалительный процесс характеризует лучший терапевтический эффект, по сравнению с традиционными формами лекарственных повязок, что подтверждается проведенным исследованием и наличием достоверных различий между испытуемыми группами.

Ключевые слова: красный плоский лишай, эрозия, язва, боль, мукоадгезивный препарат.

Федотова Юлия Михайловна, ассистент кафедры терапевтической стоматологии Волгоградского государственного медицинского университета, врач-стоматолог-терапевт ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», 400066, п.л. Павших Борцов 1. stomat2912@rambler.ru.
Фирсова Ирина Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», 400066, п.л. Павших Борцов 1. stomat2912@rambler.ru.
Македонова Юлия Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», 400066, п.л. Павших Борцов 1. stomat2912@rambler.ru.

Abstract

Efficiency of various mucoadhesive drugs in treatment of erosive form of red plane

Y.M. Fedotova, I.V. Firsova, Yu.A. Macedonova

For today, the problem of treating inflammatory-destructive diseases of the oral mucosa is one of the important and completely unsolved tasks of modern dentistry. This is largely due to the complexity of diagnosis, the steady increase in the incidence among various age and social groups of the population, the impact of systemic diseases, as well as a limited choice of drugs that have a high tropic effect on the mucosa. The use of modern mucoadhesive drug delivery systems increases the bioavailability of drugs, minimizes losses in the distribution in tissues, maintains the concentration in the lesion, and, therefore, improves the effectiveness of the therapy.

Advantages of local methods of therapy are the direction of the appointment (directly on the inflammation site), good tolerability, a decrease in the number of drugs used inside. As mucoadhesive drugs in the treatment of the erosive-ulcerative form of red flat lichen, we used self-absorbing plates. This drug is promising for therapeutic use in inflammatory-destructive diseases of the oral cavity. The shown mechanisms of action of the self-resorbable plates of KP-Plastitis on the inflammatory process characterize the best therapeutic effect, in comparison with the traditional forms of medicinal dressings, which is confirmed by the conducted study and the presence of significant differences between the test groups.

Key words: red flat lichen, erosion, ulcer, pain, mucoadhesive preparation.

Красный плоский лишай, поражающий дерму и слизистые оболочки, является одним из самых сложных заболеваний в терапевтическом аспекте. Современные данные свидетельствуют о росте распространенности красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки полости рта (СОПЛ) среди различных возрастных и социальных групп населения [1].

Особенности анатомического строения тканей полости рта, низкая адгезия большинства форм фармакологических препаратов к слизистой оболочке не позволяют создавать контролируемую концентрацию лекарственного вещества на пораженной поверхности, ограничивает выбор терапевтических средств, а значит, снижают эффективность местного лечения [2]. Кроме того, некоторые формы КПЛ рассматриваются клиницистами как предраковые состояния слизистой оболочки полости рта, что определяет приоритет в выборе лекарственного средства, который должен обладать не только биологической совместимостью с тканями полости рта, но и эффективно стимулировать репаративные процессы [3].

Применение современных мукоадгезивных средств позволяет увеличивать биодоступность лекарственных веществ, минимизировать потери при распределении в тканях, поддерживать концентрацию в очаге повреждения, а значит, повышает эффективность проводимой терапии [4].

Достоинствами локальных методов терапии являются направленность назначения (непосредственно на очаг воспаления), хорошая переносимость, уменьшение количества препаратов, применяемых внутрь [2].

Одним из способов локальной доставки лекар-

ственных средств в очаг поражения является использование резорбируемых мембран, саморастворяющихся пластин и пленок, которые активно стали применяться в стоматологической практике. В данной группе препаратов относятся двухслойные пластины КП-«Пласт» вита, состоящие из гидрофильного и гидрофобного слоя. В своем составе пленка содержит комплекс витаминов: С, Е, бета-каротин, которые способствуют нормализации метаболических процессов в очаге воспаления и высокой регенерации слизистой оболочки [3].

Таким образом, мукоадгезивные препараты являются перспективными для терапевтического применения при воспалительно-деструктивных заболеваниях полости рта, что предопределило использование данных препаратов в нашей работе.

Цель исследования

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая полости рта путём включения современных мукоадгезивных препаратов в схему комплексного лечения.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на кафедре терапевтической стоматологии ВолгГМУ. Нами проведено обследование и лечение 60 пациентов: 11 мужчин (18,3%) и 49 женщин (81,7%) в возрасте от 38 до 65 лет с диагнозом «Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая».

Критерии включения пациентов в исследование: верификация диагноза: эрозивно-язвенная и бул-

лезная формы красного плоского лишая (L43); информированное согласие пациентов; возраст пациентов от 38 до 65 лет.

Критерии исключения пациентов из исследования: отсутствие информированного согласия пациентов; злокачественные новообразования; психические заболевания; лица с сопутствующей патологией в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой, неврологической); инфекционные заболевания в стадии обострения патологического процесса; беременность и лактация; наличие заболеваний слюнных желёз, наркотическая и алкогольная зависимость; получение иммуноотропной терапии в течение предшествующих 6 месяцев; индивидуальная непереносимость компонентов лечебных препаратов; сочетанное поражение СОПР и кожных покровов пациентов с КПЛ.

Пациенты были разделены на 2 группы по 30 человек методом простой рандомизации в зависимости от используемой формы лекарственного препарата для местного лечения: 1-я группа (контрольная) – для аппликаций использовались лекарственные препараты традиционных форм (повязки Целестодерма и Солкосерила 1:1). Во 2-й группе (сравнения) использовались саморассасывающиеся пластины КП-Пласт Вита. Необходимый по размеру фрагмент пластины клеящей (гидрофильной) стороной прикладывали на очаг поражения.

Базовая терапия эрозивных поражений СОПР включала: антисептическую обработку 0,02% раствором хлоргексидина, обезболивание (гель «Камистад»), профессиональная гигиена полости рта, шлифование острых краёв зубов, санация полости рта. Помимо местного лечения, пациентам с эрозивно-язвенной формой КПЛ назначали иммуномодулирующие (Галавит), антигистаминные и седативные средства.

Динамику клинических проявлений и сроки эпителизации эрозий у больных КПЛ оценивали по результатам клинического обследования СОПР на 3-й, 7-й, 14-й день лечения, а также спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

С целью объективизации клинической картины и влияния различных типов терапии на изменение местного иммунитета СОПР у больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая, проводилось исследование цитокинового профиля и содержание иммуноглобулинов ротовой жидкости пациентов. Лабораторное исследование проводили в те же сроки, что и клиническое обследование: на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й день лечения, а также спустя 1, 3, 6 и 12 месяца после лечения. Исследование ротовой жидкости включало определение содержания цитокинов с провоспалительным (IL-1 β , IL-8, TNF- α , IFN γ) и противовоспалительным действием (IL-4).

Данные, полученные в результате исследований, обрабатывали вариационно-статистическим методом на IBMPC/AT Pentium-IV в среде Windows 2000 с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (Statsoft-Russia, 1999) и Microsoft Excel

Windows 2000. Статистический анализ проводился методом вариационной статистики с определением средней величины (M), её средней ошибки ($\pm m$), оценки достоверности различия по группам с помощью критерия Стьюдента (t). Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными при $p < 0,05$, $t \geq 2$.

Статистическую обработку результатов иммунологического исследования проводили с использованием программного обеспечения StatsoftStatistica 8.0 и GraphPadPrism 5.0. Для данных, подчиняющихся закону нормального распределения, приводили значения среднего и ошибки среднего.

Результаты исследования и их обсуждение

До начала лечения пациенты предъявляли жалобы на боль, жжение, дискомфорт в полости рта при приеме пищи и разговоре, а также на наличие эрозий на слизистой полости рта. Площадь эрозий во всех группах, в среднем, превышала 1-1,5 см² в диаметре.

Размер эрозий до лечения в 1-й группе, в среднем, составил $1,3 \pm 0,06$ см²; все пациенты отмечали сильные болевые ощущения – $3,03 \pm 0,1$ балла. Интенсивность кровоточивости составила в группе $1,37 \pm 0,1$ баллов. Эрозии окружала яркая гиперемизированная и отечная слизистая полости рта, интенсивность которых оценивалась в балльных значениях как $2,4 \pm 0,09$ и $2,3 \pm 0,1$, соответственно. Схожая клиническая картина наблюдалась и у пациентов 2-й группы исследования. У пациентов 2-й группы размер эрозий до лечения, в среднем, составлял $1,4 \pm 0,06$ см²; спонтанно кровоточащие $1,13 \pm 0,1$. Пациенты отмечали сильные болевые ощущения ($3,1 \pm 0,1$ балла). Характер гиперемии и отечности составили $2,5 \pm 0,09$ и $2,3 \pm 0,12$ баллов, соответственно.

В 1-й группе (лечение по стандартной схеме) до 10-го дня лечения сохранялись жалобы на боль, жжение и дискомфорт в полости рта, но более умеренные по сравнению с первичным обращением. На 3-и и 7-е сутки на слизистой оболочке полости рта у всех сохранялись эрозии, при этом в большинстве случаев (83,3%) фибринозный налёт отсутствовал. Эпителизация эрозий отмечалась у 6 пациентов (20%) только к 14-му дню лечения. Полное отсутствие гиперемии к 14-му дню наступило только у 4 пациентов, у остальных сохранялся характер незначительного воспаления слизистой оболочки ($2,03 \pm 0,1$ балла). Спустя 1 месяц у 17 пациентов (56,7%) сохранялись эрозии, причём, у 7 (23,3%) пациентов эрозии составляли от 0,8 до 1 см, немного меньшего размера эрозии, до 0,6 см, были у 10 пациентов. Через 3 месяца у 14 (46,7%) пациентов наблюдались новые случаи образования эрозий. Размер эрозий у 10 пациентов составлял от 0,8 до 1,5 см, при этом фибринозный налёт отсутствовал. В связи с этим, данные пациенты прошли повтор-

ный курс лечения.

Во 2-й группе с применением пластин КП-«Пласт» вита процессы эпителизации эрозий проходили быстрее, чем в 1-й группе. Отсутствие болевого синдрома, чувства «стянутости» и «шероховатости» слизистой к 3-му дню лечения отметили 12 пациентов (40%), к 14-му дню – 27 пациентов (90%). Отмечено прогрессивное уменьшение размера эрозий к 14-му дню лечения. Сохранялась умеренная болезненность ($0,3 \pm 0,1$ балла) и гиперемия ($1,3 \pm 0,08$ балла) при отсутствии кровоточивости. Спустя 1 месяц после лечения у 9 (30%) пациентов отмечены новые случаи образования эрозий, а через 3 месяца – у 11 (36,7%) пациентов. Данным пациентам был назначен повторный курс лечения по той же схеме.

В 1-й группе полное отсутствие гиперемии к 14-му дню наступило только у 11 пациентов (36,7%); у пациентов 2-й группы – у 21 пациента (70%). Отсутствие кровоточивости к 14-му дню лечения у пациентов 1-й группы было достигнуто у 8 пациентов (26,7%); у 2-й группы – отсутствие кровоточивости наблюдалось у 29 пациентов (96,7%).

Спустя 6 месяцев диспансерного наблюдения у 16 пациентов 1-й группы (53%) были зарегистрированы новые случаи образования эрозий, при этом размер эрозий составлял, в среднем, $0,9 \pm 0,02$ см в диаметре. Спустя 12 месяцев у 19 пациентов (63%) размер эрозий составлял, в среднем, $0,8-1$ см в диаметре. У 6 пациентов (20%) эрозии находились в активной фазе эпителизации. У 6 (20%) пациентов 2-й группы спустя 6 месяцев обследования размер эрозий составлял $0,37 \pm 0,02$ см, причем такие показатели сохранялись спустя год после лечения.

Для всех определенных провоспалительных цитокинов наблюдалось статистически значимое снижение, в процессе лечения. Однако характер снижения в зависимости от выбранной терапии был разным.

Концентрация IL-1 β в 1-й группе (в терапии использовались традиционные формы лекарственных повязок) достоверно снижалось до 14-го дня ($231,38 \pm 1,03$ пг/мл), с момента начала терапии ($395,95 \pm 1,4$ пг/мл). После наблюдалось относительное повышение показателей, при этом концентрация IL-1 β через 6 ($268,54 \pm 1,07$ пг/мл) и 12 ($272,18 \pm 1,1$ пг/мл) месяцев достоверно не отличалась от 7-дневных значений ($277,18 \pm 0,9$ пг/мл).

Показатели концентрации IL-1 β во 2-й группе (в комплексном лечении использовали саморассасывающиеся пластины Кп-«Пласт» вита) вели себя аналогично первой, но при этом снижение до 14-го дня ($182,61 \pm 1,4$ пг/мл), с момента начала терапии было более выражено.

Концентрация IL-8 в 1-й группе достоверно снижалась до 14-го дня ($231,38 \pm 1,0$ пг/мл) с момента начала терапии ($395,95 \pm 1,4$ пг/мл). После наблюдалось относительное повышение показателей, при этом концентрация IL-8 через 12 месяцев ($272,18 \pm 1,1$ пг/мл) достоверно не отличалась от 7-дневных значений ($277,18 \pm 0,9$ пг/мл).

Показатели концентрации IL-8 во 2-й группе вели себя аналогично первой, но при этом статистически значимо отличались от таковой во всех временных интервалах, кроме 3-го и 6-го месяца.

Концентрация FNO- α в 1-й группе достоверно снижалась до 14-го дня ($1,784 \pm 0,213$ пг/мл), с момента начала терапии. После наблюдалось относительное повышение показателей, при этом концентрация FNO- α через 12 месяцев ($2,471 \pm 0,36$ пг/мл) достоверно не отличалась от 7-дневных значений ($2,948 \pm 0,26$ пг/мл).

Показатели концентрации FNO- α во 2-й группе вели себя аналогично первой, но при этом статистически значимо отличались от таковой на 3-й, 7-й и 14-й день терапии. Концентрация IFN- γ в 1-й группе достоверно снижалась до 14-го дня ($4,08 \pm 0,51$ пг/мл), с момента начала терапии. После наблюдалось относительное повышение показателей, при этом концентрация IFN- γ через 12 месяцев ($4,92 \pm 0,316$ пг/мл) достоверно не отличалась от 3-дневных значений ($5,03 \pm 0,347$ пг/мл).

Показатели концентрации IFN- γ во 2-й группе вели себя аналогично первой, но при этом снижение до 14-го дня, с момента начала терапии было более выражено.

Для противовоспалительного цитокина IL-4, характерным явилось повышение значений концентраций, после начала терапии и до 14-го дня, далее наблюдалось относительное снижение показателей. При этом через год после начала терапии значения были достоверно ниже 7-дневных, но выше 3-дневных. Так же при 2-м типе терапии значения IL-4 были значительно выше, чем 1-й группе на 7-й и 21-й день терапии, а также через 3, 6 и 12 месяцев.

Динамика изменения концентрации иммуноглобулинов соответствовала картине воспаления.

Концентрация IgA продолжала нарастать, даже после начала лечения, вплоть до 7-го дня терапии. При этом средние значения во 2-й группе были ниже, чем в 1-й, но статистически не различались. Однако к 14-му дню терапии наблюдалось резкое снижение показателей, относительно 7 дня. При этом средние значения во 2 группе были статистически значимо ниже, чем в 1-й. Далее наблюдалось снижение концентраций, вплоть до 1-го месяца после начала терапии.

Концентрация IgG продолжала нарастать, даже после начала лечения, вплоть до 14-го дня терапии, и держалась на данном уровне до 30-го дня после начала терапии. Далее наблюдалось снижение концентраций, вплоть до 1 года после начала терапии. При этом значимых различий между типами терапий выявлено не было.

Выводы

Таким образом, в течение всего периода наблюдения в 1-й группе пациентов, где использовались традиционные формы лекарственных средств, дважды отмечались случаи рецидива появлений

эрозий после проведенной терапии, течение заболевания имело характер перманентного, добиться стабилизации положительных результатов удалось только в 5 случаях. Показанные механизмы действия саморассасывающихся пластин КП-«Пласт» вита на воспалительный процесс характеризует лучший терапевтический эффект, по сравнению с традиционными формами лекарственных повязок, что подтверждается проведенным исследованием и наличием достоверных различий между испытываемыми группами.

Литература

1. Баркова С. В. Эффективность применения трансфронтальной электростимуляции в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта. Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Волгоград, 2012. – 23 с.

2. Македонова Ю.А., Фирсова П.В., Афанасьева О.Ю., Федотова Ю.М. Немедикаментозные методы лечения эрозивно-язвенных поражений полости рта (обзор литературы) // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 1 (49). – С. 8-10.

3. Поройский С.В., Македонова Ю.А., Фирсова П.В. Изучение эффективности лекарственной композиции для лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой полости рта // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 3 (63). – С. 84-88.

4. Сирак С.В., Чеботарев В.В., Сирак А.Г., Киржинова Е.М., Ханова С.А. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: возможности местного лечения на фоне общей терапии // Пародонтология. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 26-30.

Особенности развития кариозного процесса у больных ювенильным ревматоидным артритом

О.П. Галкина

Peculiarities of caries process development in patients with juvenile rheumatoid arthritis

O.P. Galkina

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

Ключевые слова: кариес, гигиена полости рта, ювенильный ревматоидный артрит

Резюме

Особенности развития кариозного процесса у больных ювенильным ревматоидным артритом

О.П. Галкина

Многофакторность развития ювенильного ревматоидного артрита, имеющего ряд внесуставных проявлений, среди которых регистрируются изменения стоматологического характера, актуализирует изучение данных заболеваний с позиции коморбидности.

Целью исследования явилась изучение особенностей развития кариозного процесса у больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА).

Материал и методы. Проведено стоматологическое обследование 285 больных ЮРА в соответствии с возрастом и формой прикуса зубов (молочный, сменный, постоянный). Определяли распространенность кариеса, уровень гигиены полости рта (индекс OHI-S Green-Vermillion), интенсивность и степень активности кариеса (форму) по индексам кп, КПУ+кп, КПУ. Показатели проанализированы в зависимости длительности заболеваемости артритом и формы ЮРА.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что кариес у данной категории больных характеризуется высокой распространенностью (до 100%), I-II степенью активности на фоне «удовлетворительной» гигиены полости рта. У больных ЮРА в развитии деструктивного процесса твердых тканей зубов нивелируется роль основного местного фактора (зубных отложений), что проявляется в ослаблении коррелятивной связи индексов гигиены и КПУ, усиливается влияние соматической патологии. С увеличением длительности и утяжелением формы ЮРА интенсивность кариеса возрастает.

Выводы. Ввиду коморбидности состояния больные ЮРА нуждаются в индивидуальном подборе средств и методов гигиены полости рта, а также комплексном междисциплинарном подходе при планировании лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: кариес, гигиена полости рта, ювенильный ревматоидный артрит.

Abstract

Peculiarities of caries process development in patients with juvenile rheumatoid arthritis

O.P. Galkina

The multifactor development of juvenile rheumatoid arthritis, which has a number of extra-articular manifestations, among which changes in the dental character are registered, actualizes the study of these diseases from the position of comorbidity.

The aim of the study was to study the features of the development of the caries process in patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA).

Materials and methods. Dental examination of 285 patients of JRA was carried out in accordance with the age and the form of teeth bite (baby teeth, replaceable, permanent). The prevalence of caries, the level of oral hygiene (index OHI-S Green-Vermillion), the intensity and degree of caries activity (the form) by df-index, DMF+df-index, DMF-index were determined. Performances are analyzed in relation to the duration of arthritis incidence and the form of JRA.

Results and its discussion. It was established that caries in this category of patients is characterized by high prevalence (up to 100%), I-II degree of activity against the background of «satisfactory» oral hygiene. In patients with JRA in the development of the destructive process of hard tissues of teeth, the role of the main local factor (dental deposits) is eliminated, which is manifested in the weakening of the correlation between the indices of hygiene and DMF-index, and the influence of somatic pathology is increasing. With increasing duration and weighting of the form of JRA, the intensity of caries increases.

Conclusion. Due to the comorbidity of the condition, patients with JRA need individual selection of means and methods for oral hygiene, as well as an integrated interdisciplinary approach when planning treatment and prevention activities.

Keywords: caries, oral hygiene, juvenile rheumatoid arthritis.

Сохранение высокого уровня здоровья популяции относится к основным приоритетным направлениям государственной деятельности. Соматическое здоровье выделено в основную категорию понятия здорового человека, составляющей которого является также здоровье стоматологическое [1].

Общеизвестно, что истоки ряда болезней взрослых заложены в детском возрасте. Поэтому негативная тенденция состояния здоровья детей и подростков, выявленная в результате исследований последнего десятилетия, требует повышенного внимания к данной проблеме. Наименее контролируемые в возникновении и развитии являются патологические состояния организма, имеющие мультифакторную природу, среди которых отмечаются болезни костно-мышечной системы. В данном классе заболеваний за период 2000-2012 гг. прирост ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) составил 24,84%, уступив лишь реактивным артропатиям и системным поражениям соединительным тканям. Однако, учитывая отсутствие единства в понимании возникновения и механизма развития ЮРА, а также высокую степень инвалидизации, перспективные прогнозы по данному заболеванию неутешительны [2, 3].

Современными исследованиями по изучению особенностей этиопатогенеза и клинических проявления оральной патологии широко представлены результаты, демонстрирующие неразрывную связь

уровня стоматологического здоровья и общего состояния организма. Поэтому, с целью повышения эффективности проведения лечебно-профилактических мероприятий стоматологического характера необходим комплексный и междисциплинарный подход, учитывающий наличие фонового заболевания [4].

Важность стоматологической составляющей, влияющей в определенной мере на качество жизни человека, подчеркивают «Глобальные цели по улучшению стоматологического здоровья населения к 2020 г.», разработанные ВОЗ совместно с Международной федерацией стоматологов. Данный документ определил направления в профилактике кариеса – основного стоматологического заболевания, имеющего распространенность до 100%. Стратегически важными обозначены следующие показатели: повышение уровня гигиены полости рта, оптимальное поступление фторидов в организм и снижение употребления легкоферментируемых углеводов. В данном рейтинге гигиеническое состояние полости рта неслучайно занимает первую позицию, так как микробный фактор является, в большинстве случаев, ведущим в развитии кариозного процесса и патологии пародонта [5]. В современной стоматологии зубные отложения рассматриваются как высокоорганизованное сообщество – *Quorum Sensing*, способное реагировать на изменения в органах и системах, а также вызывать ответную реакцию макроорганизма [6, 7] в соответствии

Интенсивность и степень активности кариеса зубов у больных ювенильным ревматоидным артритом в период временного, сменного, постоянного прикуса ($M \pm m$)

Показатель		КПУ+кп	Интенсивность, степень активности (форма) кариеса	КПУ	кп
Возрастная группа, пол, форма прикуса	в группе (n=22)	-	высокая инт.	-	5,77±0,71
	м (n=8)	-	высокая инт.	-	4,75±0,92
	д (n=14)	-	высокая инт.	-	6,36±0,98
7-11 лет (сменный прикус, СМ)	в группе (n=144)	5,21±0,25	II степень акт. (субкомпенсир. ф.)	1,7±0,11	3,5±0,19 pСП-ВП<0,001
	м (n=67)	4,94±0,37	I степень акт. (компенсир. ф.)	1,7±0,19	3,25±0,29
	д (n=77)	5,44±0,34	II степень акт. (субкомпенсир. ф.)	1,7±0,13	3,71±0,26 pСП-ВП<0,025
12-16 лет (постоянный прикус, ПП)	в группе (n=141)	-	I степень акт. (компенсир. ф.)	4,87±0,26 pПП-СП<0,001	-
	м (n=64)	-	I степень акт. (компенсир. ф.)	4,64±0,36 pПП-СП<0,001	-
	д (n=77)	-	II степень акт. (субкомпенсир. ф.)	5,05±0,37 pПП-СП<0,001	-

Примечание: p – достоверность различия между возрастными группами.

с принципом причинно-следственных связей [8]. Данный факт, несомненно, должен приниматься во внимание узкопрофильными врачами и обуславливать расширение междисциплинарных подходов в реализации лечебно-профилактических программ.

Анализ литературных источников свидетельствует, что данные о стоматологическом здоровье больных ЮРА единичны, поэтому научные работы, проводимые в этом направлении, актуальны и перспективны.

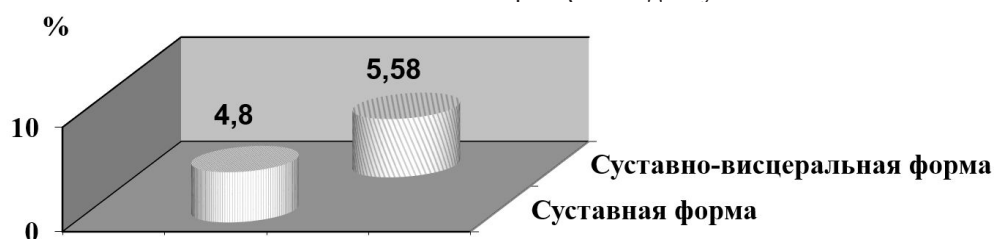
Цель исследования

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей развития кариозного процесса у больных ювенильным ревматоидным артритом.

Материал и методы

Обследовано 307 больных ЮРА в возрасте 5-16 лет, находившихся на этапе реабилитации в санаторно-курортных условиях в ГУ «Детский специализированный клинический санаторий «Здравница» (г. Евпатория). Дети и подростки были обследованы стоматологом с учетом возраста и в зависимости от формы прикуса зубов: временный прикус (5-6 лет (n=22), средний возраст – 5,73 ± 0,1 лет), сменный прикус (7-11 лет, (n=144), средний возраст – 9,05 ± 0,11 лет), постоянный прикус (12-16 лет (n=141), средний возраст – 13,98 ± 0,12 лет). В группах со временным и сменным прикусом у детей был установлен ЮРА суставной формы, у детей и подростков с постоянным прикусом – суставной (n=129) и суставно-висцеральной формы (n=12).

Определяли гигиеническое состояние полости рта (по индексу OHI-S Green-Vermillion (G-V)), рас-



Индекс КПУ у больных ювенильным ревматоидным артритом 12-16 лет в зависимости от формы артрита

Степень активности кариозного процесса у больных ювенильным ревматоидным артритом в зависимости от формы прикуса и длительности фоновой патологии ($M \pm m$)

Форма прикуса, возраст	Дебют ЮРА менее 6 лет			Дебют ЮРА более 6 лет		
Сменный прикус, 7-11 лет, (n=144)	77,08% (n=111)	КПУ+кп	5,32±0,3 (II степень)	n=33 -0,2292	КПУ+кп	4,82±0,42 (I степень)
		КПУ	1,45±0,11		КПУ	2,55±0,26**
		кп	3,86±0,22		кп	2,72±0,32
Постоянный прикус, 12-16 лет, (n=141)	43,97% (n=62)	КПУ	3,5±0,32 (I степень)	n=79 -0,5603	КПУ	5,94±0,35*** (II степень)

Примечания:

** – достоверность различия в сравнении с детьми, имеющими дебют ЮРА менее 6 лет (в сменном прикусе), $p < 0,05$;
*** – достоверность различия в сравнении с детьми, имеющими дебют ЮРА менее 6 лет (в постоянном прикусе), $p < 0,001$.

пространенность и интенсивность кариеса (индексы кп, КПУ+кп, КПУ) [9]. Степень активности (форму) кариозного процесса устанавливали по Т.Ф. Виноградовой (1987 г.) [10]. Полученные показатели проанализированы с позиции формы ЮРА (при постоянном прикусе) и длительности заболевания артритом (менее или более 6 лет – при сменном и постоянном прикусе). Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 6.0 (Statsoft, USA), используя методы параметрической и непараметрической статистики [11].

Результаты

Стоматологическое обследование больных ЮРА со сменным и постоянным прикусом зубов (n=285) выявило «удовлетворительный» уровень гигиены полости рта вне зависимости от формы прикуса (сменный – $1,44 \pm 0,06$ балла; постоянный – $1,38 \pm 0,06$ балла). «Неудовлетворительный» и «пло-

хой» показатель определен в 37,74% случаев (n=99). Достоверных различий в зависимости от гендерного признака не выявлено ($p > 0,05$).

Распространенность кариеса у больных ЮРА была «высокой» и составляла: у детей 5-6-ти лет – 100% (n=22), 7-11-ти лет – 90,97% (n=131), 12-16-ти лет – 92,91% (n=131).

Кариозный процесс во временном прикусе протекал с высокой степенью интенсивности ($5,77 \pm 0,71$) [9]. У больных ЮРА со сменным прикусом активность кариеса отмечена II степени (субкомпенсированная форма), с постоянным прикусом – I степени (компенсированная форма) [10]. Значения индексов кп, КПУ+кп, КПУ в зависимости от возраста и гендерного признака представлены в табл. 1.

Анализ активности кариеса в группе больных с постоянным прикусом в зависимости от формы ЮРА выявил I степень (компенсированная форма) у детей с суставной формой ($4,8 \pm 0,27$; n=129) и II степень (субкомпенсированная форма) – с суставно-

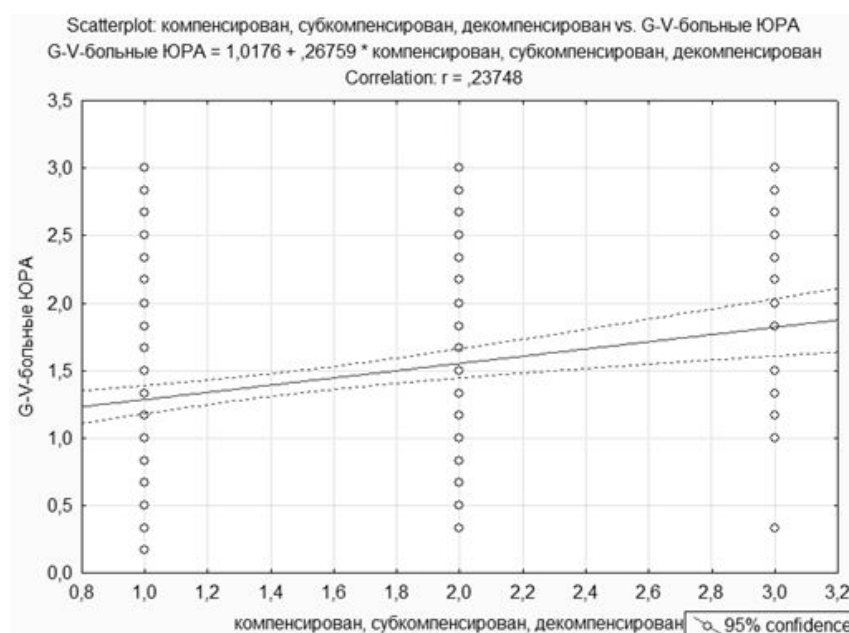


Рис. 2. Регрессионная модель зависимости формы кариеса (компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная) от уровня гигиены полости рта (индекс Green-Vermillion, G-V) у больных ювенильным ревматоидным артритом 7-16 лет

висцеральной ($5,58 \pm 0,9$; $n=12$) (рис. 1).

В зависимости от длительности фоновой патологии у больных 7-11-ти лет показатель активности кариозного процесса (индекс КПУ+кп) при дебюте ЮРА менее 6 лет соответствовал II степени (субкомпенсированная форма), при дебюте ЮРА более 6 лет – I степени (компенсированная форма). Достоверных различий показателей не выявлено ($p>0,05$).

У больных 12-16-ти лет с длительностью артрита менее 6 лет индекс КПУ отмечен на уровне I степени активности кариеса (компенсированная форма). У длительно болеющих детей показатель был достоверно выше ($p<0,001$) и был в соответствии со II степенью активности кариеса (субкомпенсированная форма) (табл. 2).

При построении линейной регрессионной модели в зависимости формы кариеса (степени активности) от уровня гигиены полости рта выявлена слабая корреляционная связь ($r = 0,237$, $p<0,05$). При этом, значения индексов гигиенического состояния полости рта больных ЮРА с компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формами кариеса достоверных различий не имели (рис.2).

Обсуждение

Уровень гигиены полости рта у больных ЮРА («удовлетворительный» показатель), в целом, являлся приемлемым для данной категории. Было выявлено, что в 68,08% случаев имело место системное проведение гигиенических мероприятий стоматологического характера, в 31,92% случаев – эпизодическое. Отказ от ежедневной двухразовой чистки зубов больные ЮРА аргументировали утренней скованностью верхних и нижних конечностей, болью в суставах (коленных, локтевых, лучезапястных, височно-нижнечелюстных), вынужденным позотоническим состоянием, что затрудняло открывание рта, ограничивало манипуляционные движения зубной щеткой и время чистки зубов. Также объективным фактором трудности в достижении высокого уровня гигиены у больных ЮРА является высокая частота зубочелюстных аномалий [12]. Тем не менее, учитывая коморбидность состояния, данные причины не могут являться оправдательными. Поэтому больным ЮРА, наряду с проведением санитарно-просветительской работой и обучением качественной чистке зубов, необходимо разрабатывать комплекс специализированных профилактических мероприятий и проводить подбор гигиенических средств с учетом выявленных особенностей.

Показатели гигиенического состояния полости рта (индекс ОНІ-S) в зависимости от формы прикуса зубов были сопоставимы с индексами КПУ+кп и КПУ. Однако, необходимо отметить, что традиционно высокая их сопряженность, у больных ЮРА имела умеренную корреляционную зависимость (в сменном прикусе $r=0,3$, $p<0,001$; в постоянном при-

кусе $r=0,43$, $p<0,001$), что свидетельствовало о нивелировании ведущего местного фактора (зубных отложений) в развитии кариеса и возрастающей роли общих факторов – системных изменений, характерных для ЮРА.

При рассмотрении индексов КПУ+кп, КПУ с позиции степени активности кариозного процесса также было выявлено ослабление коэффициента ранговой корреляции Спирмена с индексом гигиены полости рта (как правило, высокого) до значения слабого ($p<0,05$), что отражало детерминирующую роль соматической патологии в развитии процесса деминерализации твердых тканей зубов у больных ЮРА.

Можно предположить, что результаты, полученные в нашем исследовании, обусловлены, в определенной мере, базисной терапией ЮРА, проводимой метотрексатом. Данный препарат может оказывать супрессивное действие не только на иммунный статус организма, но и на активность *Quorum Sensing* зубного налета, приводящего к снижению вирулентности кариесопатогенов *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus salivarius* [13, 14].

У больных ЮРА 12-16-ти лет в зависимости от формы артрита индекс КПУ был выше на 13,98% при суставно-висцеральной форме в сравнении с суставной. Несмотря на отсутствие достоверной разницы показателей, отмеченная тенденция роста количества кариозных и пломбированных зубов является неблагоприятным показателем снижения уровня стоматологического здоровья у данной группы детей. Учитывая прогрессирующий характер изменений в обменных процессах при системном поражении у больных ЮРА, с увеличением длительности артрита при системно-висцеральной форме можно прогнозировать прирост кариозных зубов. Данная концепция нашла отражение в индексной оценке кариозного процесса в зависимости от начала дебюта ревматоидного артрита.

У детей 7-11-ти лет в зависимости от длительности заболевания ЮРА индекс КПУ+кп достоверных отличий не проявлял, при этом в числовом значении показатель был ниже у длительно болеющих детей. Однако логическая последовательность предполагает повышение показателя с увеличением длительности фоновой патологии, что и было выявлено нами при детальном анализе составляющих индекса КПУ+кп. В частности, при дебюте ЮРА более 6 лет количество кариозных и пломбированных молочных зубов (составляющая кп) снижалось за счет удалений (вследствии физиологической смены, по поводу осложненного кариеса), а количество постоянных зубов, пораженных кариесом (составляющая КПУ), увеличивалось ($p<0,01$).

В группе 12-16-ти летних больных значение индекса КПУ было выше при дебюте ЮРА более 6 лет, что свидетельствовало о возрастающей роли эндогенных факторов развития кариеса во времени.

Выводы

- У больных ЮРА кариес характеризуется высокой распространенностью, I-II степенью активности процесса на фоне «удовлетворительной» гигиены полости рта.
- У детей и подростков, страдающих ЮРА, в развитии деструктивного процесса в твердых тканях зубов нивелируется роль основного местного фактора (зубных отложений) и возрастает влияние соматической патологии.
- С целью повышения уровня гигиены полости рта, снижения прироста кариеса, профилактики заболеваний тканей пародонта и развития патологии слизистой оболочки полости рта больным ЮРА необходим индивидуальный подход в подборе средств и методов гигиенических мероприятий стоматологического характера.
- В виду коморбидности состояния у больных ЮРА проведение лечебно- профилактических мероприятий требует комплексного междисциплинарного подхода.

Литература

1. Основные положения стратегии охраны здоровья населения РФ на период 2013–2020 гг. и последующие годы. Доступно по: <http://www.nacmedpalata.ru/?action=show&id=12658>.
2. О.В. Гончарова, Т.А. Соколовская Заболеваемость детей 0–14 лет в Российской Федерации: лонгитудинальное и проспективное исследования / О.В. Гончарова, Т.А. Соколовская // Медицинский совет. – 2014. – № 6. – С. 6–8.
3. П.А. Кляритская, П.А. Псыкова Ювенильные артриты / П.А. Кляритская, П.А. Псыкова // Крымский терапевтический журнал. – 2011. – № 1. – С. 55–59.
4. Всемирная организация здравоохранения. Здоровье полости рта: информационный бюллетень. – 2012. – № 318. Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/ru/>.
5. Э.М. Кузьмина, О.О. Янушевич Профилактическая стоматология. М.: Практическая медицина; 2016.
6. M.B. Miller, B.L. Bassler *Quorum sensing in bacteria* / M.B. Miller, B.L. Bassler // *Annual review of microbiology*. – 2001. – № 55. – P. 165–199.
7. *Peptides as Quorum Sensing Molecules: Measurement Techniques and Obtained Levels In vitro and In vivo* / F. Verbeke, S. De Craemer, N. Debonne [et al.] // *Frontiers in neuroscience*. – 2017. – Vol. 11. – P. 183–200.
8. О.Е. Кадеева, Е.В. Ковешников Принципы и законы, действующие и доминирующие в природе / О. Е. Кадеева, Е. В. Ковешников // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. – 2014. – № 6–1. – С. 309–312.
9. Терапевтическая стоматология детского возраста / под ред. Л.А. Хоменко. – К.: Книга плюс, 2007. – 816 с.
10. Стоматология детского возраста / Т. Ф. Виноградова, О. П. Максимова, В. В. Рогинский [и др.]. – М.: Медицина, 1987. – 528 с.
11. Э.В. Пвантер, Коросов А.В. Основы биометрии: введение в статистический анализ биологических явлений и процессов / Э.В. Пвантер, А.В. Коросов. – Петрозаводск: ПетрГУ, 1992. – 168 с.
12. О.П. Галкина Стоматологический статус больных ювенильным ревматоидным артритом / О.П. Галкина // *Научный вестник Крыма*. – 2016. – № 2 (2). – С. 9.
13. Additive attenuation of virulence and cariogenic potential of *Streptococcus mutans* by simultaneous inactivation of the ComCDE quorum sensing system and HK/RR11 two-component regulatory system / Y.H. Li, X.L. Tian, G. Layton [et al.] // *Microbiology*. – 2008. – Vol. 154. – P. 3256–3265.
14. Li Y-H., Tian X. *Quorum Sensing and Bacterial Social Interactions in Biofilms* / Y-H. Li, X. Tian // *Sensors (Basel, Switzerland)*. – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 2519–2538.

Анафилактический шок в стоматологической практике. Профилактика и неотложная помощь

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

Anaphylactic shock in stomatological practice. Prevention and emergency help

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

Кафедра стоматологии (зав. кафедрой – проф. И.Г. Романенко) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАО УВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: анафилактический шок, стоматологическая практика, профилактика, неотложная помощь.

Резюме

Анафилактический шок в стоматологической практике. Профилактика и неотложная помощь

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

Анафилактический шок является одним из вероятных и крайне тяжелых неотложных состояний, развитие которого чаще всего обусловлено отсутствием адекватных профилактических мероприятий. Представляя собой аллергическую реакцию немедленного типа, анафилактический шок чаще развивается в случае повторного контакта специфического антигена и sensibilizированных клеток организма. В основе развития анафилактического шока может лежать и более редкая реакция прямой дегрануляции тучных клеток, которая возникает без предшествующей сенсibilизации.

Причиной развития анафилактического шока может стать использование практически любого лекарственного средства, в любой форме выпуска и при любом способе использования, а также воздействие разнообразных химических веществ, которые могут входить в состав стоматологических материалов.

Тяжесть анафилактического шока и, соответственно, прогноз во многом определяются промежутком времени от воздействия аллергена до развития признаков шока. В клинической картине центральное место занимают стремительно развивающиеся гемодинамические нарушения с формированием острой сердечной и сосудистой недостаточности, которые обусловлены несоответствием между снижающимся объемом циркулирующей крови и увеличенным объемом сосудистого русла.

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

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

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

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

Веревошкин Денис Андреевич, студент 5 курса стоматологического факультета Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: romanenko-inessa@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Основой успешных реанимационных мероприятий является выполнение сердечно-легочной реанимации и одновременное интенсивное восполнение объема циркулирующей крови. Предотвратить развитие анафилактического шока может соблюдение достаточно простых мер профилактики с тщательной оценкой анамнеза пациента и консультацией аллерголога.

Ключевые слова: анафилактический шок, стоматологическая практика, профилактика, неотложная помощь.

Abstract

Anaphylactic shock in stomatological practice. Prevention and emergency help

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

Anaphylactic shock is one of the probable and extremely serious emergency conditions, the development of which is most often caused by the lack of adequate preventive measures. Represents an allergic reaction of immediate type, anaphylactic shock more often develops in case of repeated contact of a specific antigen and sensitized cells of the body. At the heart of the development of anaphylactic shock may lie a more rare reaction of direct degranulation of mast cells, which occurs without previous sensitization.

The cause of the development of anaphylactic shock can be the use of almost any drug, in any form of release and in any way of use, as well as the impact of a variety of chemicals that can be part of dental materials.

The severity of anaphylactic shock and, accordingly, the prognosis is largely determined by the time interval from the exposure of the allergen to the development of signs of shock. In the clinical picture, the rapidly developing hemodynamic disorders with the formation of acute cardiac and vascular insufficiency occupy a central place, which are caused by a discrepancy between the decreasing volume of circulating blood and the increased volume of the vascular bed.

The basis of successful resuscitation is the implementation of cardiopulmonary resuscitation and simultaneous intensive replenishment of the circulating blood volume. To prevent the development of an anaphylactic shock, simple enough preventive measures can be followed with a thorough evaluation of the patient's history and consultation of an allergist.

Keywords: anaphylactic shock, dental practice, prevention, emergency care.

Анафилактический шок является одним из вероятных и крайне тяжелых неотложных состояний, развитие которого чаще всего обусловлено отсутствием адекватных профилактических мероприятий. Согласно рекомендациям World Allergy Organization, аллергический шок представляет собой анафилаксию, сопровождающуюся выраженными нарушениями гемодинамики, а именно снижением систолического артериального давления ниже 90 мм рт.ст. или на 30% от исходного уровня, приводящим к недостаточности кровообращения и гипоксии жизненно важных органов. Частота анафилактического шока составляет в среднем 1:3500-1:13000. Представляя собой реакцию гиперчувствительности немедленного типа, анафилактический шок чаще развивается в случае повторного контакта специфического антигена и sensibilizированных клеток организма, содержащих на своей поверхности специфические антитела – иммуноглобулины E, G, M. Поэтому главным в профилактике анафилактического шока является тщательная и внимательная оценка аллергологического анамнеза [1-2].

Развитие анафилактического шока в стоматологической практике может быть обусловлено влиянием разнообразных антигенов. Наиболее вероятным является повторный контакт с анестетиками и

антибиотиками. К сожалению, нередко именно этой информацией и ограничивается представление врачей стоматологических специальностей о данной проблеме. Упускается, что причиной развития анафилактического шока может стать использование практически любого лекарственного средства, в любой форме выпуска и при любом способе использования (парентеральном, пероральном, местном и т.д.), а также воздействие разнообразных химических веществ, которые могут входить в состав пломбировочных и слепочных материалов, стоматологических паст, пластмасс и т.д. Необходимо отметить, что также нет четкой зависимости вероятности развития анафилактического шока от дозы используемого препарата или вещества. Наконец, важно учитывать, что кроме классической анафилактической реакции, обусловленной повторным влиянием антигена, в основе развития анафилактического шока может лежать и более редкая реакция прямой дегрануляции тучных клеток (анафилактоидная реакция), которая возникает без предшествующей сенсибилизации [3].

В большинстве случаев, при развитии IgE-зависимой (анафилактической) реакции немедленного типа в результате повторного взаимодействия антигена и антитела развивается агрессивное высвобождение из базофильных гранулоцитов и тучных

клеток таких биологически активных эндогенных веществ, как гистамин, серотонин, лейкотриены C4, D4, E4, гепарин, интерлейкины, фактор некроза опухоли-альфа, эндотелин, калликреин, протеолитические ферменты и т.д.

При первом контакте с аллергеном синтезируются и выделяются плазматическими клетками аллерген-специфические IgE-антитела, которые сначала связаны только с Fc-частью молекулы иммуноглобулина E, расположенной на рецепторах базофильных и нейтрофильных гранулоцитов. При повторном контакте бивалентные аллергены связывают вторую Fab-часть молекулы IgE, обращенную внутрь клетки. Именно это является причиной высвобождения гистамина из внутриклеточных гранул и ускоренного синтеза из фосфолипидов клеточных мембран лейкотриенов. Эти первичные медиаторы и обуславливают развитие анафилактической реакции. Понимание этого механизма позволяет объяснить, почему первый контакт с аллергеном переносится вполне удовлетворительно. Планируя использовать в стоматологической практике любой лекарственный препарат или химическое вещество, важно оценить факт его применения у данного пациента в прошлом. Указание в анамнезе даже малейших признаков непереносимости в виде зуда, покраснения, сыпи, сухого кашля должно насторожить, т.к. эти проявления могут стать предвестниками развития анафилактического шока при повторном воздействии аллергена. В такой ситуации лучше выбрать альтернативный метод лечения и не пробовать сомнительное лекарственное средство даже в малой дозе. Важно помнить о возможности у пациента, с указанием на лекарственную аллергию в анамнезе, перекрестной сенсибилизации при использовании препаратов близкой химической структуры.

Реже анафилактический шок возникает в результате IgE-независимой (анафилactoидной) реакции гиперчувствительности немедленного типа при высвобождении медиаторов нейтрофильными или базофильными гранулоцитами под влиянием физических, химических, осмотических факторов, независимо от реакции антиген-антитело. В связи с этим даже первое использование в стоматологической практике, например, химического вещества не исключает развития анафилактического шока. Клинические проявления, прогноз и подходы к оказанию неотложной помощи при различных патогенетических вариантах анафилактического шока существенно не различаются, в связи с чем, согласно рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, независимо от механизма развития гиперчувствительности, в клинической практике используется термин «анафилаксия». Понятия анафилактической и анафилactoидной реакции в настоящее время имеют, в большей степени, исторический интерес.

Высвобождение первичных медиаторов сопровождается также вовлечением под воздействием

хемотаксических факторов в процесс других клеток иммунной системы. Их продукты секреции становятся вторичными медиаторами развивающейся иммуно-воспалительной реакции. Кумулятивный клинический эффект высвобождения различных медиаторов проявляется повышенной сосудистой проницаемостью, вазодилатацией, бронхоспазмом.

Тяжесть анафилактического шока и, соответственно, прогноз во многом определяются промежутком времени от воздействия аллергена до развития признаков шока. В настоящее время выделяют пять степеней выраженности клинических проявлений и несколько вариантов характера течения анафилактического шока. При остром злокачественном течении этот промежуток времени менее 1-2 минут. Для острого доброкачественного характера течения шока характерна продолжительность светлого промежутка до 5-7 минут, при затяжном анафилактическом шоке этот промежуток времени может удлиниться до 30 минут. В любом случае, время для оказания помощи определяется несколькими минутами, и в такой ситуации четкое знание клинических проявлений анафилактического шока, мер неотложной помощи и наличие доступа к противошоковой укладке определяет прогноз жизни пациента [4].

Даже активная противошоковая терапия может давать только временный или частичный эффект, и у пациентов с затяжным характером течения наблюдается сохранение менее острой симптоматики, нередко рефрактерной к лечению. Кроме этого клинические проявления могут рецидивировать, с развитием повторных шоковых состояний после первоначального купирования, что наиболее часто наблюдается при развитии анафилаксии на лекарственные средства пролонгированного действия. Наиболее благоприятным является abortивный вариант течения анафилактического шока, с меньшей тяжестью гемодинамических изменений.

В клинической картине анафилактического шока центральное место занимают стремительно развивающиеся гемодинамические нарушения с формированием острой сосудистой недостаточности. При остром злокачественном течении – это внезапная потеря сознания, резкая бледность и цианоз кожных покровов, расширение зрачков, отсутствие пульсации на магистральных артериях, агональное дыхание или его отсутствие. При остром доброкачественном или затяжном вариантах анафилактического шока эти гемодинамические нарушения развиваются постепенно, сопровождаются различными жалобами пациента, прогрессирующим снижением артериального давления, тахикардией, появлением нитевидного пульса и нарастанием симптоматики тяжелых нарушений гемодинамики.

Развитие гемодинамических нарушений обусловлено несоответствием между снижающимся объемом циркулирующей крови и увеличенным, под влиянием эндогенных медиаторов и, соответственно, развивающейся вазодилатации, объемом

сосудистого русла. Падение объема циркулирующей крови развивается вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки и перехода части плазмы во внесосудистое пространство с развитием отека периферических тканей – лица, гортани, слизистой ротоглотки и т.д. Отек и нарушение проходимости гортани и трахеи в сочетании с бронхоспазмом клинически проявляются осиплостью, стридорозным дыханием, нарастающим удушьем и нарушением газообмена. Ларингеальный отек является наиболее вероятной непосредственной причиной смерти при анафилактическом шоке [5-6].

Стимуляция гистаминовых рецепторов приводит к усилению моторики желудочно-кишечного тракта, что может стать причиной появления тошноты, рвоты, спастических болей в животе и других диспептических явлений. Потере сознания может предшествовать возбуждение, беспокойство, появление чувства страха смерти, пульсирующей головной боли, шума или звона в ушах, развитие судорог. Первыми признаками развивающегося анафилактического шока могут быть резко выраженная реакция в месте попадания аллергена в организм (резкая боль, отек, гиперемия в месте инъекции) или развитие генерализованного кожного зуда, возможно, кожной сыпи, чувства жара и гиперемии кожных покровов.

При возникновении первых признаков анафилактического шока необходимо прекратить поступление аллергена в организм, оценить уровень сознания и дыхания, определить АД, по возможности оценить сатурацию кислорода и снять ЭКГ. Также важно экстренно постараться обеспечить венозный доступ и приступить к инфузии 0,9% раствора натрия хлорида, не создавая при этом задержки для введения эпинефрина (адреналина). Больного необходимо уложить с приподнятыми ногами, если есть возможность, приложив к ним теплые грелки. С целью обеспечения проходимости дыхательных путей, голову пациента запрокинуть, повернуть в сторону, выдвинуть нижнюю челюсть (при наличии зубных протезов – удалить их) и зафиксировать язык. Через маску или носовые канюли приступить к проведению ингаляций 100% кислорода.

При отсутствии сознания и дыхания приступить к выполнению сердечно-легочной и мозговой реанимации (СЛМР). Мероприятия СЛМР, состоящие из компрессий грудной клетки в сочетании с искусственным дыханием, непосредственно выполняются одним или двумя людьми, при этом наличие у них медицинского образования не является обязательным. Одновременно необходимо обеспечить еще целый ряд неотложных действий, поэтому важно в этой ситуации врачу немедленно позвать на помощь окружающих и дать каждому из них четкие директивы.

Выполняющие СЛМР должны обеспечить компрессию грудной клетки глубиной приблизительно 5 сантиметров с частотой 100-120/мин. После каждой компрессии следует дождаться полного

расправления грудной клетки, при этом минимизировать интервалы между компрессиями. При выполнении искусственного дыхания, на вдох следует тратить приблизительно 1 секунду, обеспечивая объем, достаточный для видимого подъема грудной клетки. Соотношение компрессий с вдохами 30:2. Не следует прерывать компрессии грудной клетки более, чем на 10 сек. для выполнения вдохов.

Препаратом первой линии в оказании неотложной помощи при анафилаксии является эпинефрин (адреналин), который до обеспечения венозного доступа вводят в переднюю или латеральную поверхность бедра. Внутримышечно вводят 0,3-0,5 мл 1% раствора эпинефрина (адреналина), повторяя инъекцию при отсутствии венозного доступа через 5 минут. Рекомендуется так же обколоть место введения аллергена 0,3-0,5 мл 1% раствора эпинефрина (адреналина) и приложить к месту инъекции аллергена холод. При неэффективности внутримышечного введения эпинефрина в дальнейшем его используют внутривенно: 0,1-0,2 мг в добавление к 9 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 1-2 минут. При сохраняющейся гипотензии дальнейший режим инфузии 0,9% раствора натрия хлорида – 1000-2000 мл струйно. Если введение эпинефрина сопровождается положительной динамикой АД, рекомендована в/в капельная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида в объеме 500 – 1 000 мл.

Препаратами второго ряда являются блокаторы гистаминовых рецепторов. Из блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов используется внутривенное введение 25-50 мг дифенгидрамина (димедрол). С целью блокады H₂-типа гистаминовых рецепторов рекомендовано внутривенное введение 50 мг ранитидина или 20 мг фамотидина.

В дальнейшем, при отсутствии эффекта используют 1-2 мг глюкагона в/в или в/м в течение 5 минут, инфузию эпинефрина (адреналина) 0,1-1 мкг/кг/мин, салбутамол (ингаляции через небулайзер).

Глюкокортикостероиды достоверного влияния на исходы анафилактического шока в остром периоде не имеют, но могут предотвратить вторую фазу реакции, которая развивается спустя 24-72 часа. С этой целью может быть использован гидрокортизон 200 мг в/м или в/в, дексаметазон 8-20 мг, преднизолон 90-150 мг.

При развитии первых симптомов анафилактического шока врачу-стоматологу необходимо, максимально обеспечив вышеперечисленные подходы к оказанию неотложной помощи с использованием противошоковой укладки, экстренно вызвать бригаду специализированной медицинской помощи с транспортировкой пациента в реанимационное отделение [7-9].

Предотвратить развитие анафилактического шока может соблюдение достаточно простых мер профилактики. Планируя использовать любое лекарственное средство или стоматологический материал, особое внимание необходимо уделить факту применения и переносимости этого вещества

или вещества близкой химической структуры у данного пациента в прошлом. Обратит внимание, при сборе анамнеза, на какой препарат развивалась в прошлом аллергическая реакция, на какой день приема лекарственного средства, как проявлялась, чем купировалась. При наличии в анамнезе даже малейших признаков аллергической реакции, необходимо исключить использование данного препарата, его производных или лекарственных средств, имеющих перекрестные свойства.

При отягощенном аллергологическом анамнезе, в качестве премедикации, за 30 минут – 1 час до вмешательства может быть использован дексаметазон 4-8 мг или преднизолон 30-60 мг в/м или в/в, тавегил или супрастин 1-2 мл в/м.

Кожные тесты у пациентов при отсутствии в анамнезе лекарственной непереносимости не информативны, в связи с чем, таким пациентам они не рекомендуются. Пациентов с поливалентной аллергией перед планируемым стоматологическим вмешательством рекомендуется направить на консультацию к аллергологу с целью решения вопроса о необходимости проведения кожных диагностических или провокационных проб [10-11].

Важными организационными вопросами, решение которых может снизить вероятность неблагоприятного исхода в случае развития анафилактического шока, является контроль над соответствием состава противошоковой укладки современным стандартам оказания неотложной помощи, а также своевременное и регулярное повышение квалификации врачей-стоматологов с обучением алгоритму диагностики и лечения анафилактического шока.

Литература

1. Мусаева Т.С., Заболотских П.Б. Анафилаксия: от протокола лечения к протоколу профилактики // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 8 (1). – С. 48-55.
2. Общероссийская Общественная Организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Клинические рекомендации по профилактике и лечению анафилаксии. 2015 г. <http://www.far.org.ru/recomendation>
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919 н. «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Анестезиология и реаниматология». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9128>

4. Рекомендации по проведению реанимационного мероприятия Европейского Совета по реанимации (пересмотр 2015 г.) // Нац. Совет по реанимации: под ред. Мороза В.В. М.: НТОР; 2016 г.
5. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии анафилаксии, 2015 г. http://www.nrui.ru/docs/KR_po_anafilaksii_24.12.2015
6. Федерация анестезиологов и реаниматологов. Клинические рекомендации по реанимации и интенсивной терапии анафилактического шока, 2015 г. <http://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2016/01/Klinicheskie-rekomendatsii-po-reanimatsii-i-intensivnoj-terapii-anafilakticheskogo-shoka>
7. Adriaenssens I., Vercauteren M., Soetens F., Janssen L., Leysen J., Ebo D. Allergic reactions during labour analgesia and caesarean section anaesthesia // International Journal of Obstetric Anesthesia. – 2013. – Vol. 22. – P. 231–242.
8. Hepner D. L., Castells M., Mouton-Faivre C., Dewachter P. Anaphylaxis in the Clinical Setting of Obstetric Anesthesia: A Literature Review // Anesth Analg. – 2013. – Vol. 117. – P. 1357 – 1367.
9. Muraro A., Roberts G., Worm M. et al. Anaphylaxis Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // Allergy. – 2014. – Vol. 69. – P. 1026-1045.
10. Perkins G.D., Handley A.J. Koster R.W. et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015. Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation // Resuscitation. – 2015. – Vol. 95. – P. 81-99.
11. Simons R., Ardusso L., Bilo B et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis // WAO Position Paper. – 2011. – Vol. 2. – P. 13-37.

Клиническое значение тромбоцитопении при системной красной волчанке

А.В. Петров, В.А. Белоглазов, А.С. Гаффарова, Е.Д. Родько, А.А. Петров

Clinical significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus

A.V. Petrov, V.A. Beloglazov, A.S. Gaffarova, E.D. Rodko, A.A. Petrov

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

Ключевые слова: системная красная волчанка, тромбоцитопения, антинуклеарные антитела

Резюме

Клиническое значение тромбоцитопении при системной красной волчанке

А.В. Петров, В.А. Белоглазов, А.С. Гаффарова, Е.Д. Родько, А.А. Петров

Цель. Изучить особенности клинических проявлений системной красной волчанки (СКВ) и профиля антинуклеарных антител у больных с тромбоцитопенией.

Материал и методы. В основу работы был положен анализ клинических и иммунологических данных 70 больных СКВ, которые находились на стационарном лечении в ГБУЗ РК «РКБ им. Семашко» за период 2011-2014 гг. В 1 группу были включены 22 больных с тромбоцитопенией, а во 2 группу – 48 больных, у которых не наблюдалось гематологических проявлений СКВ. Пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование с исследованием профиля антинуклеарных антител при помощи иммуноферментного иммуноблотинга.

Результаты. У больных 1 группы достоверно чаще, по сравнению с 2 группой ($p < 0,05$), встречались поражение центральной нервной системы, активный нефрит, нефрит с исходом в хроническую почечную недостаточность, эндокардит Либманна-Сакса с развитием пороков митрального и аортального клапанов, экссудативный перикардит, пульмонит и антифосфолипидный синдром. Тромбоцитопения ассоциировалась с повышением частоты выявления антинуклеарных антител к двуспиральной ДНК, рибопротейну, RNP и фосфолипидам.

Выводы. Тромбоцитопения является маркером высокого риска развития ряда тяжелых органических поражений у больных СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, тромбоцитопения, антинуклеарные антитела.

Петров Андрей Владимирович – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, e-mail: petroff14@yandex.ru

Белоглазов Владимир Алексеевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7. office@ta.cfuv.ru

Гаффарова Анифе Севериевна – студент Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». office@ta.cfuv.ru

Родько Екатерина Севериевна – студент Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». office@ta.cfuv.ru

Петров Алексей Андреевич – студент Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». office@ta.cfuv.ru

Abstract

Clinical significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus

A.V. Petrov, V.A. Beloglazov, A.S. Gaffarova, E.D. Rodko, A.A. Petrov

The aim. To evaluate clinical and immunological peculiarities of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with thrombocytopenia.

Materials and methods. The clinical and laboratory data of 70 patients with SLE were analyzed. These patients were treated in rheumatology department of Crimean clinical hospital named after N.A. Semashko for the period 2011-2014. The 22 patients with thrombocytopenia were included in the 1 group, the 48 patients without hematologic changes were included in the 2 group. Patients were observed with routine clinical and laboratory methods with inclusion of study of antinuclear antibody profile by immunoenzyme immunoblotting.

Results. The central nervous system impairment, active nephritis, nephritis with chronic kidney failure, Liebmann-Saks endocarditis with development of mitral and aortic valves defects, exudative pericarditis, pulmonitis and antiphospholipid syndrome were significantly more frequently ($p < 0.05$) found in patients of 1 group in comparison with patients of 2 group. Overproduction of antibodies was more frequently identified for patients with thrombocytopenia. Thrombocytopenia was associated with increase of rate of autoantibody production to double-stranded DNA, riboproteins, RNP and phospholipids.

Conclusion. Thrombocytopenia is a marker of high risk of some severe vital organs damage in SLE patients.

Key words: systemic lupus erythematosus, thrombocytopenia, antinuclear antibodies.

Системная красная волчанка (СКВ) – это тяжелое аутоиммунное заболевание невыясненной этиологии, характеризующееся гетерогенными клиническими проявлениями и волнообразным течением с чередованием периодов ремиссий и обострений. Патогенез СКВ заключается в нарушении иммунной регуляции с неконтролируемой гиперпродукцией аутоантител. СКВ чаще встречается у лиц женского пола в возрасте от 15 до 40 лет. Распространенность СКВ колеблется от 5 до 250 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость достигает 35 новых случаев в год [1, 2]. Благодаря усовершенствованию методов диагностики и лечения СКВ продолжительность жизни больных значительно увеличилась, однако степень летальности остается высокой, в 3 раза превышая смертность в связи с инфекционными заболеваниями и патологией сердечно-сосудистой системы [3, 4]. Степень тяжести СКВ широко варьирует от латентных, клинически «немых», до тяжелых форм, течение заболевания также различается и может проявляться в виде форм с постоянной высокой активностью воспалительного процесса, иметь рецидивирующее течение или характеризоваться периодами спонтанной ремиссии [5]. Многообразие клинической картины СКВ ассоциировано с вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов и систем, таких как почки (35-90%), сердце (52-89%), легкие (>50%), ЦНС (12-59%), суставы (53-95%), кожа (55-90%) [6, 7]. Патологические сдвиги возникают и в системе крови в виде анемии (50-60%), лейкопении (50-60%) и тромбоцитопении (10-15%) [8, 9]. Хотя тяжелые гематологические проявления в виде панцитопении редко возникают у больных СКВ, в ряде

случаев тромбоцитопения возникает раньше других клинических проявлений заболевания. Прогностическое и клиническое значение тромбоцитопении и ее взаимосвязь с аутоиммунным поражением внутренних органов являются мало изученными.

Цель работы

Изучить особенности клинических проявлений СКВ и профиля антинуклеарных антител у больных с тромбоцитопенией.

Материал и методы

В основу работы был положен анализ клинических и иммунологических данных 70 больных СКВ, соответствующих критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012 г. [9], которые находились на стационарном лечении в ГБУЗ РК «РКБ им. Семашко» за период 2011-2014 гг. Среди наблюдаемых больных было 60 женщин и 10 мужчин, возраст больных варьировал от 18 до 57 лет. В зависимости от наличия гематологических проявлений все наблюдаемые больные были разделены на две группы. В 1-ю группу были включены 22 пациента, у которых в первый год после установления диагноза наблюдалась тромбоцитопения (уровень тромбоцитов менее $160 \times 10^9/\text{л}$). Во 2-ю группу вошли 48 больных, у которых не наблюдалось гематологических проявлений СКВ (анемии с ретикулоцитозом, лейкопении и тромбоцитопении). Пациентам проводилось клинко-лабораторное обследование в соответствии со стандартами введения больных с СКВ, в том числе исследование профиля антинукле-

арных антител при помощи иммуноферментного иммуноблотинга с определением антител класса IgG к двуспиральной (нативной) ДНК, хроматину, рибосомальному протеину, SSA, SSB, RNP/Sm и фосфолипидам.

Статистическая обработка производилась с помощью пакета MedStat с определением достоверности различий в исследуемых группах согласно критерию Стьюдента, для параметрических и коэффициента Пирсона для непараметрических критериев на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении сравнительного анализа частоты различных синдромов и симптомов СКВ у обследованных больных было установлено, что в 1-й группе по сравнению со 2-й группой достоверно чаще отмечалось поражение почек: активный нефрит (9,09% против 0%, $p < 0,05$) и нефрит с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН, 45,46% и 20,83%, соответственно, $p < 0,05$). В 1-й группе также была зафиксирована более высокая частота эндокардита Либманна-Сакса с развитием пороков митрального и аортального клапанов (22,72% против 8,16% во 2-й группе, $p < 0,05$) и экссудативного перикардита (18,18% против 8,33% во 2-й группе, $p < 0,05$). У больных 1-й группы в 2,6 раза чаще наблюдался пульмонит (31,82% против 12,25% во 2-й группе, $p < 0,05$) и в 3,9 раза – вторичный антифосфолипидный синдром (31,82% против 8,16% во 2-й группе, $p < 0,05$). Воспалительное поражение центральной нервной системы было отмечено у 6 больных 1-й группы (27,27%) и только у 1 больного 2-й группы (2,08%, $p < 0,05$). При сравнении частоты встречаемости синдрома Рейно (40,91% у больных 1-й группы и 32,65% у больных 2-й группы, $p > 0,05$) и дерматита (54,55% у больных 1-й группы и 65,31% у больных 2-й группы, $p > 0,05$) статистически достоверных различий выявлено не было.

Как показал сравнительный анализ результатов иммунологического исследования, у больных 1-й группы достоверно чаще определялись антитела к двуспиральной ДНК (53,3% против 37% у больных 2-й группы, $p < 0,05$), рибосомальному протеину (9,1% против 5,6% у больных 2-й группы, $p < 0,05$), RNP (18,2% против 11,1% у больных 2-й группы, $p < 0,05$) и фосфолипидам (20% против 11,1% у больных 2-й группы, $p < 0,05$). В то же время у больных 1-й группы реже определялись антитела с направленностью против SSA антигена (18,2% против 61,1% у больных 2-й группы, $p < 0,01$) и SSB антигена (9,1% против 22,2% у больных 2-й группы, $p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведенного анализа клинических и лабораторных данных можно сделать заключение о том, что появление в клинической симптоматике СКВ тромбоцитопении ассоциируется с повышением риска развития таких потенциально клинически тяжелых проявлений заболевания, как нефрит, поражение центральной

нервной системы, пульмонит, клапанная болезнь сердца и антифосфолипидный синдром, а также имеет некоторые особенности профиля антинуклеарных антител.

Выводы

1. У больных СКВ с тромбоцитопенией повышена частота развития следующих клинических синдромов: цереброваскулита, нефрита, нефрита с исходом в ХПН, эндокардита Либманна-Сакса с развитием клапанных пороков, экссудативного перикардита, пульмонита и антифосфолипидного синдрома.

2. У больных СКВ с тромбоцитопенией достоверно чаще наблюдаются позитивные тесты на наличие антител к двуспиральной ДНК, рибосомальному протеину, антигену RNP и фосфолипидам и реже – на наличие антител к антигенам SSA и SSB.

Литература

1. Клинические рекомендации по ревматологии. Под ред. акад. Е.А. Насонова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С.429–481.
2. Клюквина Н.Г., Насонов Е.А. Особенности клинических и лабораторных проявлений системной красной волчанки // Современная ревматология. – № 4. – 2012. – С.40–48.
3. Асеева Е.А., Амирджанова В.Н., Лисицына Т.А., Завальская М.В. Качество жизни у больных системной красной волчанкой // Научно-практическая ревматология. – № 51(3). – 2013. – С. 324–331.
4. Тарасова И.А., Иванова М.М. Исходы и прогноз при системной красной волчанке // Научно-практическая ревматология. – № 2. – 2003. – С.53–58.
5. Györi N., Giannakou I., Chatzidionysion K., et al. Disease activity patterns over time in patients with SLE: analysis of the Hopkins Lupus Cohort // *Lupus Science and Medicine*. – 2017. – Vol. 4 P. 192 – 199.
6. Mak A., Cheung M.W., Chiew H.J. et al. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: metaanalysis and meta-regression of observational studies from the 1950 to 2000 // *Semin.Arthr.Rheum*. – 2012. – Vol. 41/ – P. 830–839.
7. Nightingale A.L., Davidson J.E., Molit C.T., et al. Presentation of SLE in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink // *Lupus Science & Medicine*. – 2017. – Vol. 4. – P. 172 – 181.
8. Fayyaz A., Igoe A., Kurien B.T. et al. Haematological manifestations of lupus // *Lupus Science & Medicine*. – 2015. – Vol. 2 – P. 1110 – 1123.
9. Petri M., Orbai A.-M., Alarcon G. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus // *Arthr Rheum*. – 2012. – Vol. 64 (8). – P. 2677–2686.

Клиническая картина дисфункции протеза клапана

Д.В. Шатов¹, Е.А. Захарьян²

Clinical picture of heart valve prosthesis' dysfunction

D.V. Shatov, E.A. Zakharyan

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

Ключевые слова: протез клапана сердца, дисфункция протеза, клиника.

Резюме

Клиническая картина дисфункции протеза клапана сердца

Д.В. Шатов, Е.А. Захарьян

Имплантация механических клапанов сердца является наиболее частым оперативным вмешательством, которое выполняется при несостоятельности клапанного аппарата, вызванного целым рядом причин различного этиологического происхождения. Вместе с увеличением средней продолжительности жизни прооперированных пациентов и количества выполненных операций увеличивается и число пациентов с дисфункцией имплантированных механических протезов. Клинические проявления нарушения нормальной работы клапанного протеза являются разнообразными и зависят от имплантационной позиции, степени выраженности дисфункции и скорости её нарастания. Гемодинамические изменения в работе клапана будут проявляться в виде комбинации стеноза и недостаточности, степень выраженности которых будет зависеть от произошедших изменений в протезе. Дисфункция протезов клапанов, срывая адаптационные механизмы, приводит к прогрессированию сердечной недостаточности с формированием полиорганной недостаточности. Скорость появления и прогрессирования симптоматики будет иметь свои клинические особенности в зависимости от этиологических факторов, позиции имплантированного протеза, а также самого вида имплантированного протеза. Таким образом, знание практическими врачами клинической картины, возникающей при развитии дисфункции протеза клапана сердца, позволит вовремя заподозрить её и принять необходимые лечебно-организационные мероприятия.

Ключевые слова: протез клапана сердца, дисфункция протеза, клиника.

Abstract

Clinical picture of heart valve prosthesis' dysfunction

D.V. Shatov, E.A. Zakharyan

Implantation of mechanical heart valves is the most frequent surgical intervention performed in a case of failure of the valvular apparatus, caused by a variety of causes of different etiological origins. Along with increase of the average lifetime of the operated patients and the number of performed operations,

¹Шатов Дмитрий Викторович, кафедра нормальной анатомии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, ассистент, кандидат медицинских наук, dmitrii_shatov@mail.ru
²Захарьян Елена Аркадьевна, кафедра внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, доцент, кандидат медицинских наук, zakharyan.ea@ukr.net

the number of patients with dysfunction of implanted mechanical prostheses also increases. Clinical manifestations of the failure of the normal functioning of the valve prosthesis are different and depend on the implantation position, the severity of the dysfunction and the rate of its growth. Hemodynamic changes in the valve's functioning will be manifested in the form of combination of stenosis and insufficiency, the degree of which will depend on the changes in the prosthesis. Dysfunction of the valve prostheses, damaging the adaptive mechanisms, leads to the progression of heart insufficiency with the formation of multiple organ failure. The rate of appearance and progression of the symptoms will have its own clinical peculiarities depending on the etiological factors, the position of the implanted prosthesis, and also the type of implant prosthesis itself. Thus, the knowledge of the clinical picture that occurs when the dysfunction of the heart valve prosthesis is developed will allow the practicing doctors to suspect it in time and take the necessary medical and organizational measures.

Key words: heart valve prosthesis, dysfunction of prosthesis, clinical picture

Имплантация механических клапанов сердца является ведущим оперативным вмешательством, которое выполняется при несостоятельности клапанного аппарата, вызванного целым рядом причин различного происхождения. Вместе с увеличением средней продолжительности жизни населения и количества выполненных операций увеличивается число пациентов с дисфункцией имплантированных протезов, требующих выполнения действий на восстановление их нормального функционирования с помощью ряда медикаментозных и хирургических средств. Повторные вмешательства на клапанах сердца у пациентов в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии сопровождаются значительным риском возникновения периоперационных осложнений. Летальность, по данным литературы, в случае репротезирования митрального клапана достигает 15% [1, 2]. В то же время, современные достижения хирургии и интенсивной терапии позволяют выполнять повторные оперативные вмешательства у более тяжелой категории пациентов с отягощенным коморбидным фоном и высоким риском развития сердечной и полиорганной недостаточности [3]. Однако, все достижения современной медицины сводятся к нулю, когда диагноз клапанной протезной дисфункции диагностируется со значительным запозданием у больных с выраженными проявлениями полиорганной недостаточности.

Клинические проявления дисфункции протеза клапана являются разнообразными и зависят от позиции имплантированного клапана, степени дисфункции протеза и скорости её нарастания. Гемодинамические изменения в работе клапана будут проявляться в виде комбинации стеноза и недостаточности, степень выраженности которых будет зависеть от произошедших изменений в протезе.

Дисфункция протезов клапанов, нарушающая адаптационные механизмы, приводит к прогрессивной декомпенсации сердечной недостаточности и формированию полиорганной недостаточности. Вслед за прогрессированием сердечной недостаточности развиваются ренальные осложнения, сопровождающиеся почечной недостаточностью, которые могут привести к летальным исходам. Почечная недостаточность у пациентов с дисфунк-

циями механических клапанов является основным фактором, определяющим исход оперативного лечения. Неврологические осложнения возникают у 10-12% больных с нарушением работы протеза, вызванные обструкцией (тромбоз, панныс с вторичным тромбозом) [4].

Симптоматика дисфункции протеза проявляется в виде снижения функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации, предложенной Нью-йоркской ассоциацией кардиологов (NYHA).

Пациенты могут высказывать жалобы, носящие неспецифический характер, что может затруднять диагностику: на нарастающие слабость, одышку, малопродуктивный кашель, иногда с примесью крови, дискомфорт в правом подреберье, появление или нарастание отёков на нижних конечностях, сердцебиение [5]. Другие клинические проявления включают в себя синдром низкого сердечного выброса, шок, эмболию в сосуды соответствующего круга кровообращения, боль в груди, непереносимость физической нагрузки, внезапную остановку сердечной деятельности. Во многих случаях пациенты могут быть бессимптомными, пока степень дисфункции не достигнет угрожающих значений [6].

Скорость появления и прогрессирования симптоматики будет иметь свои клинические особенности в зависимости от причины дисфункции, позиции протеза, а также вида имплантированного протеза [7].

Клинические проявления дисфункции в митральной позиции.

Для тромбоза протеза митрального клапана (рис. 1) характерно резкое, быстро прогрессирующее ухудшение общего состояния и самочувствия: сердечная астма, отёк лёгких, значительный цианоз, выраженная тахикардия, недостаточность кровообращения по большому кругу, возможны эпизоды системной тромбоэмболии, лихорадка. Ухудшение развивается в течение нескольких часов или дней. При аускультации тон открытия клапана слабый или не выслушивается, диастолический шум на верхушке. Возможно появление систолического шума на верхушке при блоке запирающего элемента.

При дисфункции двухстворчатых протезов клапана возможно появление аускультативного феномена «двойного щелчка» [8].

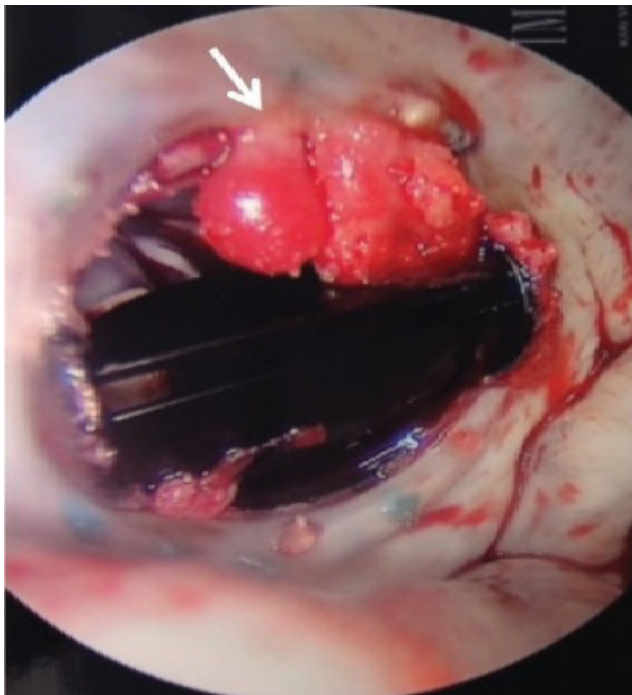


Рис 1. Изображение протеза клапана, эксплантированного из митральной позиции, с тромбом на предсердной стороне (отмечено стрелкой) [9].



Рис 2. Изображение двухстворчатого протеза, эксплантированного из митральной позиции, с паннусом на предсердной стороне [7].

При формировании паннуса (рис. 2) отмечается прогрессирующее ухудшение самочувствия и состояния в течение нескольких недель или месяцев, с нарастанием признаков сердечной недостаточности и регрессированием функционального класса переносимости физических нагрузок: усиление одышки, нарастание тахикардии, увеличением ге-

патомегалии на фоне проводимой базовой медикаментозной терапии. При аускультации выслушивается неизменённый или слабоизменённый тон открытия клапана, появляется диастолический шум и непостоянный систолический шум на верхушке при блокировании запирательных элементов.

Клинические проявления дисфункции протеза клапана в аортальной позиции

Ухудшение самочувствия и общего состояния при тромбозе аортального клапана чаще внезапное, сочетающееся со снижением толерантности к физическим нагрузкам: появление одышки, тахикардии, возможны эпизоды системных тромбоэмболий. При аускультации – изменение работы протеза клапана: тон открытия клапана слабый или не выслушивается вовсе, выслушивается систолический шум в проекции аортального клапана. Возможно развитие артериальной гипертензии, сменяющейся гипотензией.

Клиническая картина при разрастании паннуса (рис. 3), как правило, проявляется медленно. Скорость её развития зависит от вовлеченности в разрастание створок, ограниченности амплитуды их движения. При небольших изменениях пациенты не предъявляют жалоб долгое время, сохраняя высокую физическую активность. По мере прогрессирования дисфункции протеза по типу сочетания стеноза и недостаточности, в зависимости от роста паннуса, происходит нарастание одышки вплоть до сердечной астмы, тахикардии, головокружения, появление более стенокардитического характера. При аускультации отмечается постепенное ослабление вплоть до полного исчезновения тона открытия клапана, наличие систолического шума в проекции аортального клапана с возможным присоединением диастолического шума при нарастании недостаточности.

Клинические проявления дисфункции протеза клапана в трёхстворчатой позиции

Для тромбоза протеза трикуспидального клапана характерно быстро прогрессирующее ухудшение самочувствия и состояния: одышка, тахикардия, нарастание цианоза, стойкая недостаточность кровообращения по большому кругу кровообращения, возможны эпизоды тромбоэмболии в легочную артерию. При аускультации – изменение шума работы протеза: тон открытия клапана слабый или не выслушивается; диастолический шум и появление систолического шума при блоке запирательных элементов над мечевидным отростком и в точке Боткина.

При образовании паннуса ухудшение самочувствия и состояния развивается в течение нескольких недель или месяцев с нарастанием признаков

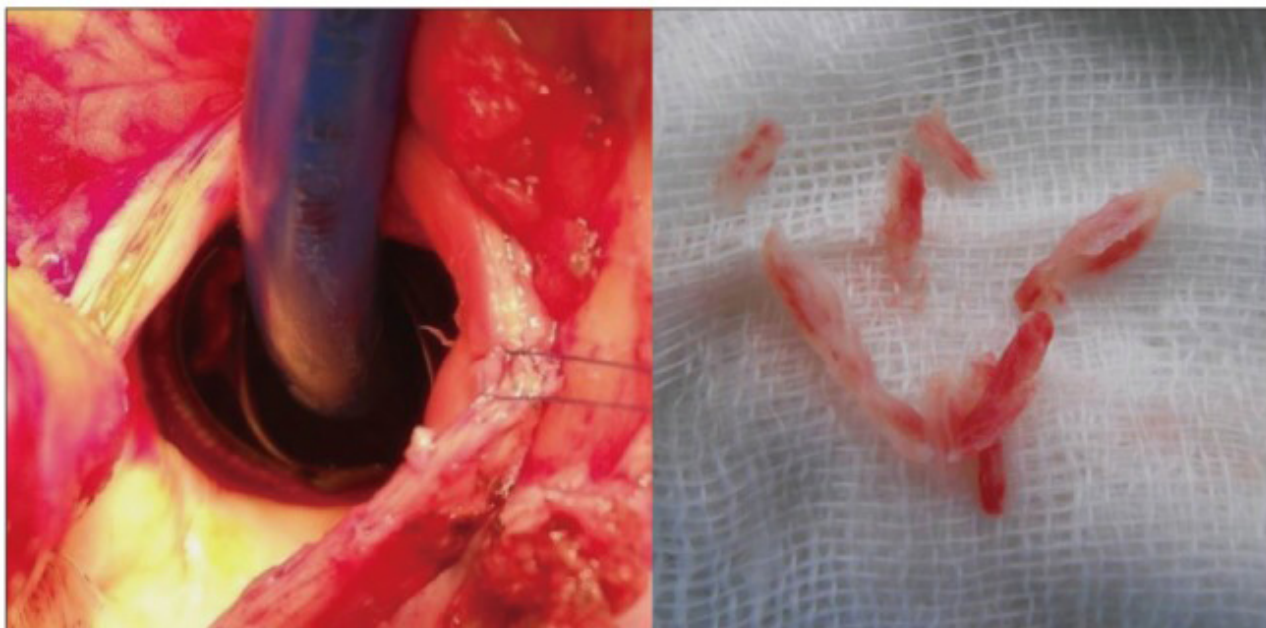


Рис 3. Изображение паннуса на протезе аортального клапана (слева) и его фрагментов после удаления (справа) [10].

Табл. 1

Клинические профили пациентов с острой сердечной недостаточностью, основанной на присутствии/отсутствии застоя и/или гипоперфузии

	Застойные явления ¹ (-)	Застойные явления (+)
Гипоперфузия ² (-)	Тёплый-Сухой	Тёплый-Влажный
Гипоперфузия (+)	Холодный-Сухой	Холодный-Влажный

Примечание:

1-Застойные явления: застой в лёгких, ортопное/пароксизмальная ночная одышка, периферические (двухсторонние) отёки, дилатация яремных вен, застойная гепатомегалия, застой в кишечнике, асцит, гепатоюгулярный рефлюкс.

2-Гипоперфузия: холодные и влажные конечности, олигурия, спутанность сознания, головокружение, маленькое пульсовое давление.

сердечной недостаточности, особенно по большому кругу кровообращения, снижением функционального класса переносимости физических нагрузок, возможны эпизоды тромбоэмболии в легочную артерию. При аускультации – изменение работы протеза: тон открытия клапана ослаблен или не выслушивается, появление диастолического шума и непостоянного систолического шума в точке Боткина. Следует отметить, что при практически отсутствующей функции протезов трикуспидального клапана

Табл. 2

Диагностическая ценность клинических признаков дисфункций искусственных клапанов сердца

Клинические признаки	%
Эхокардиографическая картина	98,7
Сердечная недостаточность	84,2
Трансформация аускультативной картины	79,6
Рентгенографическая картина	71,9
Электрокардиографическая картина	43,3
Полиорганная недостаточность	38,9
Системные эмболии	19,7

на декомпенсация кровообращения не достигает критического уровня за счет включения механизмов компенсации.

Для оценивания клинической выраженности сердечной недостаточности будет полезно использовать клиническую классификацию, основанную на данных прикроватного физикального осмотра (табл. 1). Для этого отмечают наличие или отсутствие клинических симптомов/признаков застойных явлений («влажный» или «сухой») и периферической гипоперфузии («холодный» или «тёплый») [11].

Сочетание этих вариантов образует четыре группы:

- тёплый и влажный (хорошо перфузируемый и перегруженный),
- холодный и влажный (плохо перфузируемый и перегруженный),
- холодный и сухой (гипоперфузируемый и без застойных явлений),
- тёплый и сухой (хорошо перфузируемый и без застойных явлений).

Эта классификация может быть полезной на начальном этапе терапии и несёт прогностическую

информацию. Следует отметить, что гипоперфузия не является синонимом гипотензии, но часто гипоперфузия сочетается с гипотензией.

В завершение приводим диагностическую ценность клинических признаков дисфункции протезов клапанов по данным Назарова В.М. (2003) (табл. 2).

Таким образом, знание практическими врачами клинической картины, возникающей при развитии дисфункции протеза клапана сердца, даст возможность вовремя заподозрить описанное состояние. Это позволит в более ранние сроки направить пациента для выполнения дополнительных методов исследования с последующим определением стратегии восстановления нормального функционирования протеза.

Литература

1. Onorati F. Mid-term results of aortic valve surgery in redo scenarios in the current practice: results from the multicentre European RECORD (REdo Cardiac Operation Research Database) initiative / F. Onorati, F. Biancari, M. De Feo, G. Mariscalco et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2015. – Vol. 47, № 2. – P. 269–280. – DOI: 10.1093/ejcts/ezu116.
2. Vobra H.A. Outcome after redo-mitral valve replacement in adult patients: a 10-year single-centre experience / H.A. Vobra, R.N. Whistance, A. Roubelakis, A. Burton et al. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 14, № 5. – P. 575–579. – DOI: 10.1093/icvts/ivs005.
3. Одаренко Ю.Н. Современные высокотехнологичные методы обеспечения повторных оперативных вмешательств у тяжелой категории больных / Ю.Н. Одаренко, Д.А. Шукевич, Н.В. Рутковская, А.Н. Стасев и др. // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 62–67.
4. Караськов А.М. Результаты хирургического лечения дисфункций двусторонних механических клапанов / А.М. Караськов, И.П. Семенов, В.М. Назаров и др. // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2001. – № 1. – С. 32–40.
5. Arnáiz-García M.E. Perivalvular pannus and valve thrombosis: Two concurrent mechanisms of mechanical valve prosthesis dysfunction / M.E. Arnáiz-García, J.M. González-Santosa, M.E. Bueno-Codonera, J. López-Rodríguez et al. // *Rev Port Cardiol.* – 2015. – Vol. 34, № 2. – P. 141.e1–e3. – DOI: 10.1016/j.repc.2014.08.024.
6. Soumoulou J.B. Limitations of multimodality imaging in the diagnosis of pannus formation in prosthetic aortic valve and review of the literature / J.B. Soumoulou, T.F. Cianciulli, A. Zappi, A. Cozzarin et al. // *World J Cardiol.* – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 224–229. – DOI: 10.4330/wjc.v7.i4.224.
7. Bonou M. Prosthetic heart valve obstruction: thrombolysis or surgical treatment? / M. Bonou, K. Lampropoulos, J. Barbetseas // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 122–127. – DOI: 10.1177/2048872612451169.
8. Ma W.G. Dysfunction of mechanical heart valve prosthesis: experience with surgical management in 48 patients / W.G. Ma, B. Hou, A. Abdurusul, D.X. Gong et al. // *J Thorac Dis.* – 2015. – Vol. 7, № 12. – P. 2321–2329. – DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.25.
9. Maragiannis D. Prosthetic mitral valve thrombosis / D. Maragiannis, N. Gramze, B. Ramlawi, S.H. Little // *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* – 2015. – Vol. 11, № 3. – P. 195. – DOI: 10.14797/mdcj-11-3-195.
10. Choi J.H. Intermittent, noncyclic severe mechanical aortic valve regurgitation / J.H. Choi, S. Song, M.-Y. Lee // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2013. – Vol. 21, № 4. – P. 189–191. – DOI: 10.4250/jcu.2013.21.4.189.
11. Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, H. Bueno, J.G.F. Cleland, J.S. Andrew et al. // *European Heart Journal.* – 2016. – № 37. – P. 2129–2200. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

Нарушение гемостаза у пациентов, страдающих терминальной почечной недостаточностью

В.Н. Устимова

Bleeding disorder in patients suffering from end-stage renal failure

V.N. Ustimova

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, тромбоциты, болезнь Виллебранда.

Резюме

Нарушение гемостаза у пациентов, страдающих терминальной почечной недостаточностью

В.Н. Устимова

В настоящее время исследование гемостаза имеет огромное прогностическое значение у пациентов с коморбидной патологией. Данная категория пациентов является группой риска по развитию тромботических и геморрагических осложнений. Предпосылками к развитию коагуляционных нарушений не всегда могут быть предрасполагающие генетические изменения, течение основного заболевания, но и методы его лечения. Подавляющее число больных, получающих лечение гемодиализом, составляет молодая и трудоспособная прослойка населения, что естественным образом приводит к ранней инвалидизации. Пациенты с хронической болезнью почек – это большая группа пациентов не только с исходным первичным заболеванием почек, но и пациенты, у которых почечная недостаточность является осложнением сердечно-сосудистых, онкологических, системных и других заболеваний [1, 2]. Отсутствие статистических данных о наличии геморрагического или тромботического осложнений затрудняет первичную диагностику возможных наследственных форм коагулопатий, а также исключение приобретенных заболеваний гемостаза. Учитывая высокотехнологическую помощь, оказываемую путем гемодиализа, перитонеального диализа или родственной трансплантации почки пациентам и невозможность продолжения жизни без нее, изучение различных форм коагулопатий является одним из актуальных направлений в настоящее время.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, тромбоциты, болезнь Виллебранда.

Abstract

Bleeding disorder in patients suffering from end-stage renal failure

V.N. Ustimova

At the present time, research in hemostasis has great prognostic value for patients with comorbid pathology. This category of patients is at risk of developing thrombotic and hemorrhagic complications. Not only predisposing genetic disorders or progress of an underlying disease could be the precondition

factors for development of these disorders, but also treatment methods for such disease. Overwhelming majority of patients receiving hemodialysis consists of young and able-bodied stratum of the population, which naturally leads to early disability of patients [1, 2]. Lack of statistical data on the presence of hemorrhagic or thrombotic complications makes initial diagnosis of possible hereditary bleeding disorders difficult, as well as ruling-out acquired hemostatic disorders. Considering high-tech medical care provided by hemodialysis, peritoneal dialysis or related kidney transplantation patients and inability to continue life without it, study of various forms of bleeding disorders is one of the important directions at the present moment.

Keywords: Chronic renal failure, hemodialysis, hemostasis, platelets, von Willebrand disease.

Пациенты с терминальной почечной недостаточностью входят в группу риска по развитию сердечно-сосудистых катастроф. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии 1998-2013 гг., всего в Российской Федерации лечение гемодиализом получают 183,4 человека на 1 млн. населения, с ежегодным приростом до 10%. По-прежнему, превалирует начало лечения гемодиализом в экстренном порядке, когда диагноз хронической болезни почек ставится впервые на терминальной стадии, требующей заместительной почечной терапии [2]. Экстренный ввод в гемодиализ приводит к затруднению обследования пациента на предмет возможных причин тех или иных коагуляционных нарушений. В структуре основных причин по развитию хронической болезни почек лидирующее место занимает хронический гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, гипертонический нефросклероз и т.д. В структуре первопричин летальности первое место занимают сердечно-сосудистые катастрофы, инфекционно-воспалительные заболевания [3]. По данным некоторых авторов, у каждого второго пациента с терминальной почечной недостаточностью встречается нарушение свертываемости крови. При этом не уточняется, какой именно вид нарушения имеет место быть. Развитие коагулопатии у данной категории пациентов происходит вследствие течения основного заболевания, которое привело к развитию почечной недостаточности и рассматривается в качестве его осложнения. Однако все больший интерес вызывают пациенты со сложно контролируемые кровотечениями, частыми тромботическими эпизодами или сочетанием геморрагического и тромботического синдромов. Частота тромбозов экстракорпорального доступа достигает 50% от общего числа пациентов, что препятствует адекватному проведению гемодиализа, удлиняет сроки госпитализации, осложняет течение основного и сопутствующих заболеваний. Не менее редко проявляет себя и геморрагический синдром длительными кровотечениями из артериовенозной фистулы при ее пункции, желудочно-кишечными кровотечениями, носовыми кровотечениями, маточными кровотечениями, геморрагическим диатезом [4, 5, 6]. Механизм развития тромбогеморрагического синдрома многообразен вследствие влияния многих факторов риска, течения основного заболева-

ния, возраста пациента, лекарственной нагрузки, генетической предрасположенности к развитию коагулопатии. В настоящее время нет точных данных о том, что стандартные методы профилактики и лечения тромбозомболических осложнений значительно снижают риски их развития у пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

При анализе течения хронической почечной недостаточности не выделена в отдельную группу частота встречаемости геморрагических и тромботических осложнений. Анализ тромбогеморрагического синдрома проводится опосредованно от течения основного заболевания и рассматривается в качестве осложнения заключительного клинического диагноза. Клиника геморрагического синдрома достаточно разнообразна и может проявляться петехиями, экхимозами, развитием тяжелого желудочно-кишечного кровотечения, некупируемого кровотечения после пункции сосудистого доступа и т.п. [7, 8]. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с хронической болезнью почек имеет место сочетание геморрагического и тромботического синдромов. Основной отличительной чертой пациентов данной группы является наличие нативной артериовенозной фистулы, специального сосудистого доступа, обеспечивающего адекватное проведение процедуры гемодиализа [9]. При невозможности формирования артериовенозной фистулы формируется сосудистый протез; в более сложных клинических случаях рассматривается вопрос о применении перманентного катетера.

Частым осложнением постоянной пункции сосудистого доступа являются аневризмообразование, реже стенозирующий неоинтимальный гиперпластический процесс. Сочетание морфологических изменений сосудистой стенки и постоянного инвазивного вмешательства способствует нарушению работы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Проведение ангиопластики, применение протезирования пораженной области, возможно, снижают риск развития тромбоза артериовенозной фистулы, однако рандомизированные исследования не подтверждают данную теорию. Агрессивное течение гиперплазии неоинтимы, несостоятельность эндотелия в результате повреждения сосуда способствуют локализованному тромбозу экстракорпорального доступа. Возможно, поэтому основной причиной кровотечения и/или тромбообразования при уре-

мии рассматривается дисфункция тромбоцитов, но природа данного явления до сих пор не подтверждена. Коагуляционные нарушения сложны по своей природе, сложность их изучения у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии заключается в постоянном присутствии эндотелиального фактора, использовании экстракорпорального корпуса, диализирующих растворов, изменении механизма связывания тромбоцитов с фактором Виллебранда, нарушении фибринолиза и, безусловно, наличии сопутствующей патологии [7,10,11].

Оценка функциональной способности тромбоцитов до начала диализа, в некоторых исследуемых группах не показывает значимых отклонений, после начала диализа у большинства пациентов отмечалось увеличение агрегации тромбоцитов с ристоцетином в низких дозах, напоминая течение болезни фон Виллебранда IIb [12]. По данным другого исследования, процедура гемодиализа отрицательно влияет на изначально угнетенную функциональную активность тромбоцитов (АДФ – индуцированная агрегация), отмечается повышение количества рецепторов GPIIb, повышение активности фактора Виллебранда, увеличение продуктов ПОЛ [13]. При развитии нарушения деятельности эндотелия усиливается синтез эндотелина – I, происходит его накопление, увеличивается синтез NO, повышается уровень фактора Виллебранда, тромбосана A2, все перечисленное способствует усилению адгезии и агрегации тромбоцитов [14].

Самое высокое содержание фактора фон Виллебранда зафиксировано в субэндотелии, что имеет большое значение, поскольку при повреждении здорового эндотелия должно произойти высвобождение фактора фон Виллебранда и тем самым дать начало адгезии кровяных пластинок. При морфофункциональных нарушениях в структуре эндотелия артериовенозной фистулы возможно снижение фактора фон Виллебранда, и уменьшение количества рецепторов GPIIb, в связи с чем возникает риск кровотечения. Соответствующий опыт был проведен в лаборатории с мышами, у которых при дефиците GPIIb тромбоциты не способны были адгезировать к поврежденному эндотелию [15].

Обследование пациента специфическими гематологическими методами позволит выявить снижение фактора фон Виллебранда, состояние агрегационной функции тромбоцитов. Именно дисфункции тромбоцитов отводится основная роль в механизме развития коагулопатии у пациентов с почечной недостаточностью. Данный механизм проявляется снижением общего содержания GPIIb, увеличением продукции NO, снижением внутриклеточного аденозина дифосфата и серотонина. Такие изменения проявляются спонтанными, массивными кровотечениями различной локализации. Описывается негативное влияние внутривенного введения гепарина на течение коагуляции у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, но проявления гипокоагуляции не всегда сопровождаются имею-

щимися изначально явлениями коагулопатии [16].

Считается, что кровотечение при почечной недостаточности носит только приобретенный характер и является дефектом первичного гемостаза. Исследования на сегодняшний день выявили множество дефектов, которые могут лежать в основе геморрагического синдрома у пациентов с почечной недостаточностью, однако единого патогенетического механизма до сих пор нет. Более частым является описание дефекта сцепления тромбоцита с фибриногеном и фактором фон Виллебранда. При хронической почечной недостаточности функция тромбоцитов ухудшается, скорее всего, в результате конформационных изменений и фибрин-лиганд-связывания с дефектным комплексом GPIIb-IIIa. Гемодиализ в свою очередь способствует частичному улучшению коагуляции, вследствие удаления уремических ингибиторов провоцирующих агрегацию тромбоцитов [17].

На активацию тромбоцитов также влияют фрагменты распада фибриногена. Вероятно, эти фрагменты являются токсическими пептидами средних молекул. Исследования показали наличие этих молекул в уремической сыворотке, в сравнении с сывороткой здорового человека. Активируя процессы агрегации тромбоцитов путем связывания фибриногена с GPIIb-IIIa, инициируется кровоостанавливающий эффект. При этом гемодиализ способствует частичному удалению средних молекул. Исследование, направленное на изучение роли гемостатических факторов у пациентов с хронической почечной недостаточностью и эпизодами венозных тромбозов, находящихся на гемодиализе, описало повышение фибриногена, фактора VII, фактора IX, XI и выраженное повышение фактора VIII и фон Виллебранда, проявляющихся прокоагулянтными изменениями по сравнению с группой здоровых лиц [18].

В зарубежных источниках описывают возникновение белых сгустков внутри диализного контура, что является достаточно редким явлением. Такие эпизоды происходили независимо от вида диализной машины, экстракорпорального контура, доз антикоагуляции и вида диализирующих растворов. Авторы подчеркивают, что влияние диализирующих растворов на реологические и коагуляционные процессы возможны, но носят транзитный характер, проявляя себя в интрадиализной тромбоцитопении, и являются следствием методик стерилизации мембран и биохимического взаимодействия между кровью пациента и диализной мембраной, что, в свою очередь, провоцирует дополнительную активацию тромбоцитов. Могут образовываться нейтрофильные, эритроцитарные тромбы во время диализа. При этом реакция на диализирующую мембрану не приводит к увеличению тромбоцитарных рисков [19].

Ограниченное использование специфических гематологических методов исследования у данной группы пациентов, отсутствие референтных вели-

чин для лабораторных показателей создают определенные трудности с интерпретацией полученных данных при тщательном гематологическом обследовании. Неправильно собранный анамнез пациента приводит к недооценке тромботических и геморрагических рисков. Нельзя исключать вероятность того, что у многих из таких пациентов может быть ранее не диагностированная, наследственная или приобретенная патология гемостаза.

Учитывая вышеперечисленные факторы, необходимо правильно оценивать тромбгеморрагические риски у каждого пациента с почечной недостаточностью как потенциального претендента на получение лечения заместительной почечной терапией, а при высоких рисках прибегать к более специфическим методам обследования для определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Литература

1. Н.А. Мужин Понятие о хронической болезни почек // Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание [Электронный ресурс] // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Режим доступа: <http://nmo.rosmedlib.ru/doc/ISBN9785970437889-0003.html>.
2. Б.Т. Бибков, Н.А. Томилина Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации с 1998-2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества // Журнал Нефрология и диализ. Часть вторая. 2016 г. – Т. 18, № 2. – С. 99-135.
3. Jessica A. Zagory, Paul E. Perkowski, London C. Guidry, Jon V. Schellack. Novel approach to percutaneous thrombolysis in large caliber clotted vascular access using ultrasound-accelerated thrombolysis // J. Vasc Access. 2015. V. 16 (5) – P. 403-406.
4. В.С. Крылов Микрохирургия в России. Опыт 30 лет развития. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005 г. – 391 с.
5. В.М. Ермоленко Хронический гемодиализ. – М.: Медицина, 1982 г. – 280 с.
6. E.W. Young, D.M. Dykstra, D.A. Goodkin et al. Hemodialysis vascular access preferences and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Kidney Int. 2002; V.61 (6) – P. 2266-2271.
7. Э.Н. Манафов, Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: хирургическая тактика: Автореф. дис. к.м.н. – Москва, 2015 г. – 4 с.
8. Allon M. A Patient with Recurrent Arteriovenous Graft Thrombosis. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN. – 2015 – V.12. – P. 2255-2262.
9. Ассоциация Нефрологов. Российское диализное общество. Столичная ассоциация врачей нефрологов «Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемофильтрации» // Клинические рекомендации. Разработчик: 10 марта 2016 г.
10. С.В. Алферов, С.А. Карпов, К.М. Гринев, А.Н. Васильева Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: современные представления // Нефрология. – 2013. – Т.17, № 6. – С. 56-70.
11. Б.В. Бережанский Инфекции диализных катетеров // Клин Микробиол Интимикроб Химиотер. – 2012. – Т.14, № 2. – С. 107-117.
12. Shwalter J., N.D. Nguyen, Baba S., C.H. Lee, Ning J., Klein K., M.A. Wabed, Tholpady A. Platelet aggregometry cannot identify uremic platelet dysfunction in heart failure patients prior to cardiac surgery // Journal Clinical Laboratory Analysis. – 2017. – V.31. – P.5.
13. Jay Zeck, Jason Schallheim, Susie Q. Lem, Louis De Palma. Whole Blood Platelet Aggregation and Release Reaction Testing in Uremic Patients // Jorنال BioMed Research International. – 2013. – P.6.
14. Usha R. Thekkedath, Thanit Chiranthavath, John K. Leyboldt, Alfred K. Cheung, Syed F. Mohammad. Elevated Fibrinogen Fragment Levels in Uremic Plasma Inhibit Platelet Function and Expression of Glycoprotein IIb-IIIa // American Journal of Hematology. – 2006. – V.81. – P. 915-926.
15. De Palma C., Meacci F., Perrotta C. et al. Endothelial nitric oxide synthase activation by tumor necrosis factor- α // Arteriosclerosis, Thrombosis, and vasc. Biol. – 2006. – № 1. – P. 99-106.
16. Б.П. Кузник Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010 г. – 832 с.
17. Serpil Muge Deger, Hakan Emmez, Kenan Bahadirli, et al. A spontaneous Spinal Epidural Hematoma in a Hemodialysis Patient: A rare entity // Inter Med. – 2009. – V. 48. – P. 2115-2118.
18. M.P. Gavaş, Dobos G., Späth M., Schollmeyer P., H.J. Gurland, S.K. Mujais Impaired Function of platelet membrane Glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease // J Am Soc Nephrol. – 1994. – V. 5 (1). – P. 36-46.
19. Gürbey Ocak, Carla Y. Vossen, Willem M. Lijfering, et al. Role of hemostatic factors on the risk of venous thrombosis in people with impaired kidney function // Am Heart Association. – 2013. – V.129 (6). – P. 683-691.

Загадки подагры

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

Mysteries of the gout

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

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

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, история

Резюме

Загадки подагры

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

Подагра в настоящее время является одним из самых интересных ревматологических заболеваний, а также одним из самых древних заболеваний, известных человечеству. В основе гиперурикемии и, в конечном счете, подагры, безусловно, лежат какие-то генетические нарушения. Еще Гален считал подагру наследственным заболеванием, а современные подсчеты показывают, что более 80% больных подагрой обладают наследственной предрасположенностью к этому недугу. Ранее подагра считалась болезнью богатых и знаменитых людей, которые могли позволить себе слишком много жирной пищи и вина. В настоящее время известно, что жирная пища и чрезмерное употребление алкоголя могут способствовать развитию подагры, но они не являются определяющими причинами болезни. Подагрой болели очень многие известные люди, оставившие свой след в мировой истории. Это были люди гениальные, о которых знала вся мировая общественность. Высокий уровень мочевой кислоты в организме несколько коррелирует с умственной активностью мозга, поэтому люди, в чьей крови отмечается повышенное ее содержание, являются людьми с особо выдающимися умственными способностями, но причины этой взаимосвязи на сегодняшний день в мире еще никто конкретно не назвал. В настоящее время для оптимального лечения подагры рекомендуется комбинация нефармакологических и фармакологических подходов.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, история

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

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

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

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

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

Abstract

Mysteries of the gout

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

Gout is currently one of the most interesting rheumatological diseases, as well as one of the most ancient diseases known to mankind. At the heart of hyperuricemia and, ultimately, gout, there are certainly some genetic disorders. Even Galen considered gout a hereditary disease, and modern estimates show that more than 80% of patients with gout have a hereditary predisposition to this ailment. Earlier, gout was considered a disease of the rich and famous people who could afford too much fatty food and wine. It is now known that fatty foods and excessive consumption of alcohol can contribute to the development of gout, but they are not the determining causes of the disease. Many famous people suffered from gout, leaving their mark on world history. They were people of genius, of which the entire world public was aware. The high level of uric acid in the body is somewhat correlated with mental activity of the brain, therefore people whose blood is marked with increased levels of it are people with particularly outstanding mental abilities, but no one has specifically named the cause of this relationship to date. At present, a combination of non-pharmacological and pharmacological approaches is recommended for the optimal treatment of gout.

Keywords: gout, uric acid, history

Подагра в настоящее время является одним из самых интересных ревматологических заболеваний, а также одним из самых древних заболеваний, известных человечеству. Первое упоминание о подагре относится к V веку до нашей эры, когда впервые Гиппократ назвал «подагрой» острые боли в стопе [1]. Более 2400 лет назад Гиппократ описал признаки подагры, выявил взаимосвязь между привычкой чрезмерно есть и усилением сезонных приступов, установил влияние наследственности на развитие этого недуга. Проследил Гиппократ и связь подагры с состоянием эндокринной системы: «Евнух никогда не болеет подагрой и никогда не лысеет. У мужчины не бывает подагры до половой зрелости, а у женщин – до менопаузы». Первый известный больной подагрой – тиран Сиракуз Гиерон (V век до н.э.). Даже в больших пальцах стоп мумий египетских фараонов при исследовании были обнаружены кристаллы мочевой кислоты. Первое описание подагрического тофуса принадлежит Клавдию Галену (129-199 г н.э.). Клавдий Гален лечил от подагры императора Луция Септимия Севера, облегчая его состояние посредством диеты, гимнастики и радоновыми омовениями. Клавдий Гален советовал: «Вставайте из-за стола слегка голодными, и вы будете всегда здоровы» [1].

Только в конце XVIII века английский ученый Уильям Хайд Воластон указал на причину подагры – наличие мочевой кислоты в подагрических узлах. А через 100 лет соли мочевой кислоты были обнаружены в суставной жидкости больных подагрой [2].

С латинского подагра дословно переводится как «нога в капкане» (от «pod» – стопа и «agros» – капкан). Действительно, чаще всего подагра поражает плюснефаланговые суставы стопы, хотя возможна и другая локализация. В Древней Греции, в зависимости от места, куда впивался этот «капкан боли», различали: гонагру (поражение колена) и омагру (поражение суставов плеча) [3].

Подагра имеет очень много красочных и образ-

ных определений: «царская болезнь», «болезнь королей», «король болезней», «болезнь аристократов», «признак гениальности», «болезнь пиратов, королей и аристократов» [4-8]. И действительно, подагрой болели очень многие известные люди, оставившие свой след в мировой истории. Это были люди гениальные, о которых знала вся мировая общественность. Среди них отмечалось много ученых, литераторов, композиторов, артистов, художников. Одно время подагру называли «болезнью столиц» (так как она облюбовывала поочередно все преуспевающие города древности (Афины, Александрия, Рим, Константинополь)). Позднее «страной подагры» стала Англия, а затем Голландия. Известный английский врач XVII века Т. Сиденгам, который тоже страдал подагрой, писал: «Подагра поражает больше богатых, чем бедных, больше умных, чем простоватых. Знаменитые короли, императоры, философы становятся ее жертвами» [9].

Д.Г. Рохлин в книге «Болезни древних людей» описывает обнаруженные им при раскопках богатых погребений в Новгороде кости со следами подагры («...вот следствие постоянных пиров с объеданием, возлияниями») [5].

Подагру умоляли о пощаде: «Будь милостива к нам, ты, всему миру известная и всех утрашающая подагра, пусть причиняемая тобою боль будет легкой и кратковременной, а не ужасной и невыносимой, пусть она не превращает нас в калек» (Лукиан). Ею угрожали: «Подагра злая, скрючь седых вельмож; пусть, как их честность, и они хромают» (Шекспир).

Проходили столетия, и в XX в. отмечена новая волна подагрического диатеза: в Западной Европе в послевоенные годы частота болезни возросла в 15-20 раз. В США насчитывается 2 млн. больных. Возникла тенденция к омоложению болезни, дебют которой раньше развивался к 35-40 годам. Хотя по-прежнему подавляющее большинство больных (95%) составляют мужчины, неуклонно растет и заболеваемость женщин (чаще «мужеподобных»), что

заставляет вспомнить сказания Сенеки: «Тяжелые времена, исчезла старая добродетель, даже женщины стали болеть подагрой» [10].

История открытия роли мочевой кислоты в развитии подагры относится к 1776 г., когда Шееле обнаружил мочевую кислоту в образующихся у подагриков почечных камнях. Столетие спустя в трудах медико-хирургического общества Гаррод писал по этому поводу еще определеннее: «В крови больного подагрой постоянно содержится мочевая кислота в форме урата натрия, который может быть выделен из нее в кристаллической форме». Свои наблюдения Гаррод подтверждал эффектным экспериментом – опускал нитку в кровь больных подагрой, где она покрывалась кристаллами мочекаменных соединений. Надо заметить, что на отложение солей в суставах больных подагрой указывал еще в средние века знаменитый врач и натуропат Парацельс, описывая этот феномен с помощью характерной для того времени алхимической терминологии. Парацельс утверждал, что суставы подагриков сначала пропитываются слизистым, жгучим, подобно адскому огню, вязким веществом тартарус (намек на подземное царство мертвых Тартар), из которого под воздействием духа соли удаляется влага, а землистые соли при этом выпадают в осадок. Накопление солей мочевой кислоты в тканях и суставных сумках нередко приводит к развитию острого приступа подагры, яркое описание которого дал еще в 1735 г. Томас Сиденгам [11]. Томас Сиденгам сам страдал подагрой 34 года и знал не понаслышке, о чем писал!

«Жертва ложится в постель в полном здравии, – писал Сиденгам. – Около двух часов ночи она просыпается из-за острой боли в большом пальце ноги; более редкая – в пятке, локте или подъеме. Боль подобна боли при вывихе, и все же чувство такое, как будто на пораженные места льется холодная вода. Затем следуют озноб, дрожь и небольшой жар. Боль, сначала умеренная, становится более сильной. С ее усилением усиливаются озноб и дрожь. Через некоторое время все это достигает наибольшей высоты, распространяясь на кости и связки предплюсны и плюсны. То ощущается сильнейшее растяжение, разрывание связок, то это грызущая боль, то это давление и натяжение. Теперь чувствительность пораженной части настолько сильна и жива, что она не может переносить ни тяжесть одеяла, ни толчки от чьего-то хождения по комнате. Ночь проходит в пытке...» [11].

В основе гиперурикемии и, в конечном счете, подагры, безусловно, лежат какие-то генетические нарушения [12]. Еще Гален считал подагру наследственным заболеванием, а современные подсчеты показывают, что более 80% подагриков обладают наследственной предрасположенностью к этому недугу. Ранее подагра считалась болезнью богатых и знаменитых людей, которые могли позволить себе слишком много жирной пищи и вина. В настоящее время известно, что жирная пища и чрезмерное употребление алкоголя могут способствовать раз-

витию подагры, но они не являются определяющими причинами болезни [13].

Подагрой болели очень многие известные люди, оставившие свой след в мировой истории. Это были люди гениальные, о которых знала вся мировая общественность: Исаак Ньютон, Альберт Эйнштейн (по имеющимся сведениям, даже умер от осложнений подагры), Чарльз Дарвин, Петр I, Александр Македонский, многие члены семьи Медичи из Флоренции, Л.Н. Толстой, Микеланджело, Леонардо да Винчи, Бенджамин Франклин [1, 5, 10, 14].

Высокий уровень мочевой кислоты в организме несколько коррелирует с умственной активностью мозга, поэтому люди, в чьей крови отмечается повышенное ее содержание, являются людьми с особыми выдающимися умственными способностями, но причины этой взаимосвязи на сегодняшний день в мире еще никто конкретно не назвал.

Впервые на возможную связь подагры с повышенной умственной активностью указал английский исследователь Э.Орван в своей статье «Происхождение человека», опубликованной в знаменитом научном журнале «Nature» в 1955 г [15].

Он обратил внимание на то, что структура мочевой кислоты чрезвычайно схожа со структурой кофеина и теобромина – веществ, содержащихся в кофе и чае и способных стимулировать умственную активность. Последние вещества являются «мозговыми стимуляторами», потому что ингибируют в клетках мозга фермент фосфодиэстеразу, которая, в свою очередь, уничтожает другое соединение – циклический аденозинмонофосфат (ЦАМФ). А это последнее вещество образуется в результате поступления в клетки всевозможных сигналов и служит универсальным активатором множества внутриклеточных процессов. Следовательно, если мочевая кислота хотя бы частично обладает действием кофеина и теобромина, то при концентрации этой кислоты, в 20–30 раз превышающей нормальную, она будет постоянно стимулировать мозговую, да и физическую активность подагриков [15].

В своей статье Э.Орван указал, что наши родственники, приматы, лишены фермента уриказы, который у прочих млекопитающих расщепляет мочевую кислоту до более простых органических соединений. Следовательно, мозг приматов должен был постоянно испытывать на себе стимулирующее влияние мочевой кислоты, что и могло во многом предопределить дальнейшее появление разумных существ именно в этой ветви эволюции позвоночных. У подагриков стимулирующее влияние мочевой кислоты увеличено многократно, что и создает предпосылки для проявления необыкновенной работоспособности и гениальности [15].

В настоящее время для оптимального лечения подагры рекомендуется комбинация нефармакологических и фармакологических подходов и должно учитывать:

- Специфические факторы (сывороточный уровень мочевой кислоты (МК), количество предше-

ствующих атак, рентгенография)

- Стадию болезни (асимптоматическая гиперурикемия с отсутствием/наличием депозитов моноурата натрия (МУН), острый артрит/межприступный период, хроническая тофусная подагра)

- Общие факторы риска (возраст, пол, ожирение, приём гиперурикемических препаратов, наличие сопутствующих заболеваний, полипрагмазия, генетические факторы) [16].

Рекомендуется обучение больного правильно-му образу жизни (уменьшение веса тела при ожирении, диета с ограничением пуринов животного происхождения, уменьшение приема алкоголя, особенно пива, подслащенных сахаром напитков). Ограничение в пищевом рационе богатых пуринами продуктов животного происхождения и снижение массы тела способствует снижению сывороточного уровня МК. Алкоголь, особенно пиво и крепкие спиртные напитки являются независимым фактором риска для подагры. Диета, обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира, приводит к снижению сывороточного уровня МК и частоты приступов артрита [16, 17].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и колхицин, а также глюкокортикоиды (ГК) рекомендуются «первой линией» терапии острого приступа артрита (уровень доказательности А). Выбор конкретного препарата должен определяться исходя из наличия и отсутствия противопоказаний, с учетом лекарственных взаимодействий. Лечение НПВП и колхицином желательно начинать как можно раньше от начала приступа артрита. Каждый пациент должен быть обучен самостоятельному применению указанных препаратов при развитии первых признаков острого приступа артрита [18].

Использовать высокие дозы колхицина не рекомендуется, так как это почти всегда вызывает нежелательные реакции (НР), целесообразно использование низких доз (1,5 мг в первый день (1 мг и через час ещё 0,5 мг и 1 мг со следующего дня) может быть достаточно у большинства пациентов [16].

Рекомендуется введение внутрисуставно ГК или внутримышечное введение ГК или назначение средних доз ГК перорально с быстрой отменой (30-35 мг преднизолона в сутки на несколько (4-6 дней) с последующей быстрой полной отменой). Данная терапия эффективна и сопоставима по безопасности с НПВП в лечении острого приступа артрита.

При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности НПВП, колхицина и ГК, для купирования острого приступа рекомендуется рассмотрение вопроса о применении моноклональных антител к интерлейкину (ИЛ)-1 (канакинумаб). Применение канакинумаба следует избегать при наличии инфекционных заболеваний [17].

Рекомендуется проведение уратснижающей терапии всем больным со стойкой гиперурикемией (ГУ) и острыми атаками артрита (в том числе, в анамнезе), хроническим артритом, наличием тофу-

сов (независимо от локализации и метода выявления (при осмотре, методами лучевой диагностики). Пациентам с дебютом подагры в возрасте менее 40 лет, при наличии почечной патологии, коморбидных заболеваний уратснижающую терапию следует инициировать сразу после первого приступа артрита. Проведение уратснижающей терапии в других случаях (при неосложненной подагре) показано при неэффективности нефармакологических методов лечения [17].

Целью уратснижающей терапии является предупреждение образования и растворение имеющихся кристаллов МУН. Для её достижения рекомендуется поддержание уровня МК ниже точки supersaturation сыворотки уратами (<360 мкмоль/л). У больных с тяжелой тофусной подагрой рекомендуется поддержание сывороточного уровня МК < 300 мкмоль/л. Не рекомендуется длительное поддержание сывороточного уровня МК ниже 180 мкмоль/л [18].

Аллопуринол – эффективное средство для длительного лечения у больных с хронической подагрой и препарат первой линии терапии при нормальной функции почек; его эффект в отношении снижения сывороточного уровня МК зависит от дозы. Рекомендуется назначение препарата в исходно низкой дозе (50-100 мг ежедневно) с последующим увеличением (при необходимости) по 100 мг каждые две-четыре недели.

Рекомендуется коррекция максимальной дозировки аллопуринола с клиренсом креатинина у пациентов с нарушением функции почек. В случае развития НР, связанных с применением аллопуринола, а также при недостижении целевого уровня МК сыворотки при применении максимально допустимых доз аллопуринола рекомендуется назначение других ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостат) или некоторых урикозуриков (бензбромарон) (при СКФ > 30 мл/мин) или сочетанное применение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола, фебуксостата) и урикозуриков [16]. Фебуксостат назначают внутрь, по 80 мг 1 раз в сутки в течение 2-4 недель.

Фебуксостат и бензбромарон могут применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, их эффективность в отношении влияния на сывороточный уровень МК при применении средних доз препаратов превышает таковую у аллопуринола; при этом прием бензбромарона требует контроля в связи с риском гепатотоксичности). У больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат и бензбромарон чаще, чем аллопуринол позволяют достигать целевого уровня МК.

Рекомендуется коррекция гиперлипидемии, артериальной гипертензии, гипергликемии, ожирения и отказ от курения. Данная рекомендация является важным компонентом ведения больных с подагрой.

У больных с подагрой рекомендуется исключить прием диуретиков, за исключением наличия жиз-

ненных показаний. В качестве альтернативы могут быть использованы другие гипотензивные препараты.

Лозартан, амлодипин и фенофибрат имеют умеренный урикозурический эффект, их рекомендовано использовать у пациентов с подагрой при наличии прямых показаний.

Пациентам с высоким сывороточный уровнем холестерина рекомендуется назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов).

Рекомендуется для профилактики приступов артрита в течение первых месяцев после начала уратснижающей терапии использовать колхицин (0,5 мг в сутки) и/или НПВП (с гастропротекцией при показании). При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности НПВП и колхицина для профилактики приступов артрита в первые месяцы уратснижающей терапии возможно назначение канакинумаба [16-18].

Литература

1. Лисицын Ю.П. История медицины: Учебник. – М: ГЭОТАР – МЕД, 2004.
2. Подагра / В. Г. Барскова // Перу – Полуприцеп. – М.: Большая российская энциклопедия, 2014. – С. 524. – (Большая российская энциклопедия: [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов; 2004–2017, т. 26)
3. Pillinger M. H., Rosenthal P., Abeles A.M. Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment // *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. – 2007. — Vol. 65, № 3. – P. 215-221.
4. Насонова В., Барскова В. Болезнь изобилия // *Наука и жизнь*. – 2004. – № 7.
5. Гулиева Г.П., Ягода А.В. Подагра в возрастном и половом аспекте // *Науч.-практич. ревматология*. – 2002. – № 4. – С.51.
6. Под ред. С.А. Насонова. Клинические рекомендации. Ревматология. – ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 112-119. – 288 с.
7. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес П.Ф. Ревматические болезни в России в начале XXI века // *Научн.- практ. ревматология*. – 2003. – № 1. – С.6-10.
8. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов П.С., Барскова В.Г. Факторы риска подагры: половые различия // *Науч.-практ. ревматология*. – 2011. – № 6. – С.28-31.
9. Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) // *Науч.- прак. ревматология*. – 2015. – № 6. – 581-585.
10. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors // *Nat Rev Rheumatol*. – 2015. – № 11. – 649–662.
11. Taylor W.J., Fransen J., Jansen T.L., et al. Study for Updated Gout Classification Criteria (SUGAR): identification of features to classify gout // *Arthritis Care & Research*. – 2015. – № 67 (9). – P. 1304-1315.
12. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N., et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology // European League Against Rheumatism collaborative initiative. – *Ann Rheum Dis*. – 2015. – № 74 (10). – P.1789-1798.
13. Hamburger M., Baraf H.S., Adamson T.C. 3rd, et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia // *Postgrad Med*. – 2011. – Vol. 123 (6), Suppl 1. – P. 3-36.
14. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Барскова В.Г. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. – № 2 (52). – С.178-182.
15. Засельский В., Лалаянц П. Природа гениальности // *Огонёк*. — 1996. — № 27. — С. 4-7
16. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann Rheum Dis*. – 2016. – № 1. – P.1–14.
17. Клинические рекомендации по подагре Министерства здравоохранения Российской Федерации 2016 года <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=174#/text>
18. Федеральные клинические рекомендации по подагре 2014 года http://rheumatolog.ru/media/filer_public/6b/7f/6b7fabdc-ab3a-4a2d-ac70-5dc044cb7453/podagra.pdf

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 - crimntj.ru

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

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

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

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

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

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

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция КТЖ