

Крымский Терапевтический Журнал

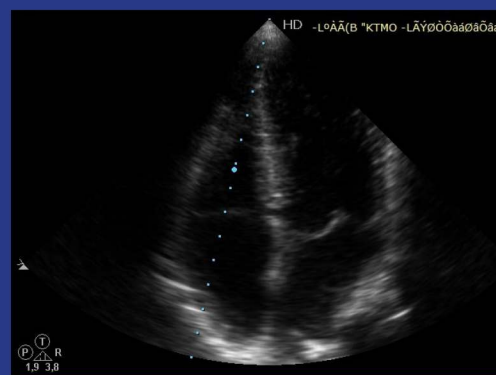
Crimean Journal of Internal Diseases

Темы номера

*Пролапс митрального клапана.
Диагностика, стратификация риска
осложнений и тактика ведения
пациентов*

*Выбор фиксированной
антигипертензивной комбинации в
различных клинических ситуациях*

*Роль интерактивного и
симуляционного обучения для
проведения циклов «Ультразвуковая
диагностика»*



**ESC Congress
Munich 2018**

25-29 August

Where the world of
cardiology comes together

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, 2019 г.

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

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

Подписной индекс по каталогу Роспечати - 80109

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

Тираж: 1000 экз.

Телефон +79788752152

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

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Подписано в печать 13.06.2019 г.

Розничная цена свободная

Главный редактор

И.Л. Кляритская, г. Симферополь

Зам. главного редактора

Ю.А. Мошко, г. Симферополь

Ответственный секретарь

И.А. Иськова, г. Симферополь

Ответственный редактор

Е.В. Максимова, г. Симферополь

Редакционная коллегия:

О.Н. Крючкова, г. Симферополь

В.В. Килесса, г. Симферополь

Е.А. Ицкова, г. Симферополь

Редакционный совет:

Н.В. Иванова, г. Симферополь

В.П. Чуланов, г. Москва

А.А. Шептулин, г. Москва

И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург

А.С. Трухманов, г. Москва

Н.В. Костенко, г. Астрахань

М.В. Маевская, г. Москва

Н.Н. Каладзе, г. Симферополь

Hasan Ozkan, Анкара, Турция

А.В. Кубышкин, г. Симферополь

А.В. Петров, г. Симферополь

С.И. Жадько, г. Симферополь

©Крымский терапевтический журнал

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 ФС 77 - 61812

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

#2, 2019

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

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

E-mail: crimtj@mail.ru

Internet site: crimtj.ru

Phone: +79788752152

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

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

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

At a reprint the reference to the journal required

Russian scientific-practical journal

Editor-in-Chief

Irina Kiliaritskaia, Simferopol

Assistant of editor-in-chief

YA Moshko, Simferopol

Executive secretary

IA Iskova, Simferopol

Executive editor

EV Maksimova, Simferopol

Editorial Board

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

Editorial Council Members

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

Содержание

Лекции и обзоры

Актуальные вопросы проведения и оценки результатов водородных дыхательных тестов в положениях современных консенсусов	5
<i>И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Т.А. Цапак</i>	

Пролапс митрального клапана. Диагностика, стратификация риска осложнений и тактика ведения пациентов	18
<i>Е.А. Ицкова, О.Н. Крючкова, О.А. Сизова, Э.Ю. Турна, Костюкова Е.А., О.В. Котолупова</i>	

В помощь практическому врачу

Выбор фиксированной антигипертензивной комбинации в различных клинических ситуациях	23
<i>О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова, О.В. Котолупова</i>	

Оригинальные исследования

Особенности бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных	28
<i>А.А. Бозоян, Л.В. Пузырева</i>	

Сравнительный анализ эффективности применения гигиенических средств у подростков с детским церебральным параличом.....	33
<i>Л.Х. Дурягина, В.П. Седых, Л.А. Дегтярева, М.В. Манухина, Н.Р. Сулейманова</i>	

Возможности использования комбинации аргинина и глутаминовой кислоты (глутаргина) при хроническом панкреатите в эксперименте	38
<i>Н.Б. Губергриц, Е.А. Крылова, А.И. Руденко, Ю.А. Гайдар</i>	

Роль интерактивного и симуляционного обучения для проведения циклов «Ультразвуковая диагностика»	44
<i>И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой</i>	

Особенности проведения хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области у пациентов, нуждающихся в длительном приеме оральных антикоагулянтов.....	50
<i>Д.Ю. Крючков, О.Н. Крючкова, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец</i>	

Разрывая круг патогенеза метаболического синдрома, возможно ли повысить эффективность терапии у больных псориазом?	55
<i>И.В. Рычкова, О.А. Притуло, Э.Э. Яшлавская</i>	

Коморбидность у пожилых пациентов хирургического профиля	60
<i>А.С. Сеялова, Н.М. Краснова, Т.Н. Александрова, Д.А. Соколутов</i>	

Изучение функциональных показателей внешнего дыхания и качества жизни у больных с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких..	66
<i>Н.А. Шадчнева, В.С. Соломенная, К.В. Феськова</i>	

Изучение церебропротекторных свойств некоторых флавоноидов и производных коричной кислоты на модели фокальной ишемии головного мозга крыс	71
<i>А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, С.А. Нигарян</i>	

Contents

Lectures and Reviews

Topical issues of conducting and evaluating the results of hydrogen breath tests in the provisions of modern consensus.....	5
<i>I.L. Kiliaritskaia, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak</i>	

Mitral valve prolapse. Diagnosis, risk stratification of complications and clinical management of patients.	18
<i>E.A. Itskova, O.N. Kryuchkova, O.A. Sizova, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, O.V. Kotolupova</i>	

To help the practitioner

Selection of fixed antihypertensive combination in different clinical situations.....	23
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova, O.V. Kotolupova</i>	

Original articles

Features of bacterial pneumonia at HIV-positive people	28
<i>A.A. Bozoyan, L.V. Puzyreva</i>	

Comparative analysis of the effectiveness of the use of hygiene products in adolescents with cerebral palsy	33
<i>L.Kh. Duryagina, V.P. Sedykh, L.A. Degtyareva, M.V. Manukhina, N.R. Suleymanova</i>	

The possibility for the use of arginine and glutamic acid in chronic pancreatitis in the experiment.....	38
<i>N.B. Hubergits, Ye.A. Krylova, A.I. Rudenko, Y.A. Gaidar</i>	

The role of interactive and simulation training for "Ultrasound diagnostics" cycles	44
<i>I.L. Kiliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy</i>	

Features of surgical interventions in the maxillofacial area in patients requiring long-term oral anticoagulants	50
<i>D.Y. Kryuchkov, O.N. Kryuchkova, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets</i>	

Breaking the circle of pathogenesis of metabolic syndrome is it possible to increase the effectiveness of therapy in patients with psoriasis?	55
<i>I.V. Rychkova, O.A. Prytulo, J.J. Jashlavskaja</i>	

Comorbidity in elderly surgical patients.....	60
<i>A.S. Seyalova, N.M. Krasnova, T.N. Aleksandrova, D.A. Sokorotov</i>	

Studying of the functional indicators of external respiration and quality of life in patients with the combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease .	66
<i>N.A. Shadchneva, V.S. Solomennaya, K.V. Feskova</i>	

Study of cerebroprotective properties of certain flavonoids and derivatives of boron acid on a model of rats brain ischemia.....	71
<i>A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov, S.A. Nigaryan</i>	

Актуальные вопросы проведения и оценки результатов водородных дыхательных тестов в положениях современных консенсусов

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

Topical issues of conducting and evaluating the results of hydrogen breath tests in the provisions of modern consensus

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

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, водородный дыхательный тест, консенсус.

Резюме

Актуальные вопросы проведения и оценки результатов водородных дыхательных тестов в положениях современных консенсусов

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

В статье освещены основные положения Североамериканского консенсуса относительно применения водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологической практике.

Водородные дыхательные тесты широко используются в практической деятельности, в частности, для диагностики нарушения всасывания простых углеводов с оценкой скорости ороцекального транзита, синдрома избыточного бактериального роста, мальдигестии. Отсутствие стандартизации показаний, требований к подготовке, методики проведения, доз используемых субстратов (глюкозы, лактулозы, фруктозы, сорбитола, сахарозы и инулина) и интерпретации получаемых результатов привело к необходимости уточнения принятых ранее положений консенсусных документов.

В процессе консенсуса приняты 26 положений в ключевых разделах: показания к проведению тестов, подготовка к исследованию, методика проведения, интерпретация данных. Авторы уделили

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

Кривой Валерий Валентинович – 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: E-mail: valeriy-kryvy@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

Цапьяк Татьяна 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: E-mail: tsapyak69@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

значительное внимание роли дыхательных тестов при дифференциальной диагностике синдрома мальдигестии и синдрома избыточного бактериального роста, а также затронута проблема оверлап-синдрома, проявляющегося СРК подобными симптомами, часто наблюдаемыми у пациентов с СИБР и нарушением всасывания углеводов. Был проведен тщательный анализ основных субстратов, используемых в методиках, и утверждены оптимальные дозы для лактулозы, глюкозы, лактозы и фруктозы. Рекомендовано перед выполнением дыхательных тестов с лактозой и фруктозой предварительно исключить СИБР. Не менее важным, по мнению авторов консенсуса, является контроль уровня CO_2 (и/или O_2), водорода и метана в пробах выдыхаемого воздуха, что позволяет исключить ложные результаты.

Водородные дыхательные тесты остаются важным, доступным, простым и безопасным диагностическим инструментом в гастроэнтерологической практике.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, водородный дыхательный тест, консенсус.

Abstract

Topical issues of conducting and evaluating the results of hydrogen breath tests in the provisions of modern consensus

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

The article highlights the main provisions of the North American consensus on the use of hydrogen breath tests in gastroenterological practice. Hydrogen breath tests are widely used in practice, in particular, for the diagnosis of malabsorption of simple carbohydrates with the assessment of orocecal transit rate, bacterial overgrowth syndrome, maldigestion. The lack of standardization of indications, preparation requirements, methods, doses of substrates used (glucose, lactulose, fructose, sorbitol, sucrose and inulin) and interpretation of the results led to the need to clarify the previously adopted provisions of consensus documents.

In the process of consensus, 26 provisions were adopted in key sections: indications for testing, preparation for research, methodology, interpretation of breath testing. The authors paid considerable attention to the role of breath tests in the differential diagnosis of maldigestion syndrome and bacterial overgrowth syndrome, as well as to the problem of overlap syndrome, manifested by irritable bowel syndrome (IBS)-like symptoms, often observed in patients with small intestine bacterial overgrowth (SIBO) and carbohydrate malabsorption. The careful analysis of the main substrates used in the techniques was carried out and optimal doses for lactulose, glucose, lactose and fructose were approved. It is recommended to exclude SIBO before performing breath tests with lactose and fructose. Equally important, according to the consensus authors, is the control of the level of CO_2 (and/or O_2), hydrogen and methane in exhaled air samples, which eliminates false results.

Hydrogen breath tests remain an important, inexpensive, simple and safe diagnostic test in gastroenterological practice

Keywords: bacterial overgrowth syndrome, hydrogen breath tests, consensus.

В гастроэнтерологической практике дыхательные тесты (ДТ) используются в диагностических алгоритмах при широком спектре патологических состояний, в том числе, при синдроме избыточного бактериального роста (СИБР), мальдигестии и непереносимости простых углеводов, оценке скорости ороцекального транзита, дифференциальной диагностике синдрома раздраженного кишечника (СРК). Их методика основана на количественной оценке водорода (H_2) и/или метана (CH_4) в выдыхаемом воздухе, поступающего из просвета кишечника через системный кровоток. При этом, состав газовой смеси желудочно-кишечного тракта формируется за счет поступления воздуха, заглатываемого во время приема пищи и/или смешивающегося с ней, диффузии газов в кишечник из системного кровотока или образования

их в результате химических реакций и микробного метаболизма. В кишечнике здорового человека в среднем содержится около 100 мл газа (от 30 до 200 мл), преимущественно содержащего H_2 , двуокись углерода (CO_2) и метан (CH_4), с небольшими примесями кислорода (O_2), азота (N_2), сероводорода (H_2S), индола, скатола и аммиака (NH_3). Но только H_2 и CH_4 образуются в кишечнике исключительно путем микробной ферментации, при расщеплении простых углеводов, что позволяет использовать их для оценки результатов ДТ [1].

Однако, несмотря на простоту методологии исследования, более активному внедрению ДТ в практическую деятельность препятствует отсутствие стандартизированных показаний, требований к подготовке, методикам проведения, отсутствие стандартизированных дозировок используемых

субстратов (глюкозы, лактулозы, фруктозы, сорбитола, сахарозы и инулина) и критериев оценки получаемых результатов, что ведет к значительной вариабельности интерпретации результатов одних и тех же ДТ в разных медицинских центрах. Эта ситуация наглядно продемонстрирована в систематическом обзоре, выполненном Khoshini et al. и включавшем 13 случай-контроль исследований эффективности ДТ при СИБР, когда было выявлено 13 различий в подходах проведения или оценке результатов ДТ [2].

До настоящего времени, по методике проведения водородных (H_2 -) ДТ и оценке результатов существовало два консенсуса, опубликованных итальянской рабочей группой в 2009 [3] и Немецким обществом нейрогастромоторики в 2005 году, сосредоточенных, преимущественно, на методике проведения H_2 -ДТ [4]. Но результаты последующих исследований привели к эволюции взглядов в области изучения микробиоты. Стало активно использоваться определение уровня CH_4 , параллельно исследователи столкнулись со сложностями оценки результатов тестов при сочетании мальабсорбции углеводов и СИБР, на фоне приема кислотосупрессивной терапии, что потребовало дальнейшего уточнения принятых ранее положений консенсусных документов и формирования дальнейших перспективных направлений изучения ДТ, нашедших свое отображение в последующем североамериканском консенсусе.

Особенности подготовки пациентов к ДТ

Участниками согласительного заседания были подтверждены данные предыдущих исследований, демонстрировавшие выраженный супрессивный эффект антибактериальной терапии на уровне H_2 и CH_4 выдыхаемого воздуха, что при подготовке к проведению ДТ, требовало, как минимум, 4-недельного перерыва между приемом последней дозы препарата и проведением теста [1]. Тем не менее, отмечено, что длительность данного интервала может зависеть от цели исследования, сокращаясь при

оценке эффективности деконтаминации кишечника до 2-3 дней. К тому же, обращено внимание на низкий уровень достоверности результатов клинических исследований, показавших тесную обратную корреляционную связь между приемом антибактериальных препаратов и продукцией H_2 и CH_4 из-за недостаточной оценки влияния биодоступности и фармакодинамики лекарственных субстанций на микрофлору кишечника [5].

Несмотря на имеющиеся сообщения о влиянии пробиотических препаратов на продукцию H_2 микрофлорой кишечника, отсутствие данных с высоким уровнем доказательности также не позволило участникам конгресса достигнуть соглашения в отношении рекомендаций по прекращению или продолжению приема пре- и пробиотиков перед проведением ДТ [1].

Выводы ранее опубликованных консенсусов в отношении прокинетических (тегасерода) и слабительных (солей магния) препаратов основывались на наблюдении повышения ложноположительных результатов ДТ на фоне их приема вследствие, по мнению авторов, ускорения времени кишечного транзита и более раннего поступления исследуемого субстрата (лактолозы, дисахаридов) в толстую кишку [6]. Однако существующие рекомендации прекратить прием прокинетиков за 4 недели до проведения ДТ, по мнению участников согласительного заседания, не подкрепляются убедительными данными, а их отмена у больных с запорами или гастропарезом может привести к ухудшению состояния. Поэтому, в качестве компромиссного решения, было предложено рекомендовать отмену слабительных и прокинетических препаратов за неделю до проведения теста только при условии отсутствия риска ухудшения состояния больных.

Немаловажным условием качественного проведения ДТ, по мнению авторов, является достижение максимально низкого уровня базальной продукции H_2 непосредственно перед исследованием, с обеспечением так называемого «функционального покоя» микробиоты, напрямую зависящего от присутствия в рационе пациента сложных углеводов. Это наблюдение послужило основой рекомендации исклю-

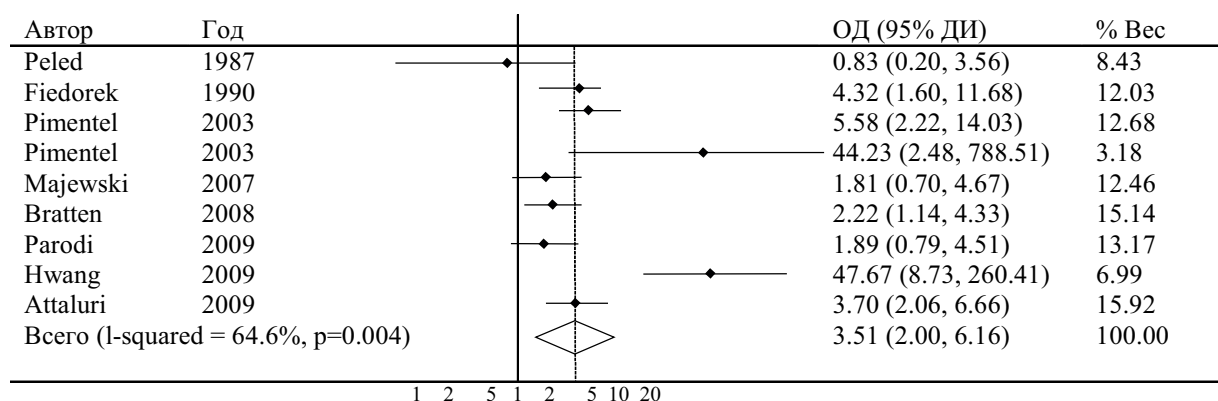


Рис. 1. Относительный риск появления жалоб на запоры у больных СИБР, обусловленным преимущественно CH_4 продуцирующей микрофлорой, по данным группового мета-анализа Kunkel D. et al.

Табл. 1

Особенности подготовки пациентов к ДТ

Положения консенсуса	Процент согласия	Качество доказательств (GRADE)
1. Рекомендуется прекратить прием антибактериальных препаратов за 4 недели до проведения ДТ.	Согласовано (88.9% согласно, 0% воздержалось, 11.1% против)	++++
2. Рекомендации о прекращении или продолжении приема пробиотиков или пребиотиков перед проведением ДТ не выработаны из-за противоречивых данных клинических исследований.	Не согласовано (44.4% согласно, 44.4% воздержалось, 11.1% против)	+000
3. Рекомендуется, при отсутствии рисков, прекратить, по крайней мере, за одну неделю до проведения ДТ прием прокинетиков и слабительных препаратов.	Согласовано (77.8% согласно, 11.1% воздержалось, 11.1% против)	+000
4. Рекомендуется за день до проведения ДТ исключить из рациона питания продукты, содержащие сложные ферментируемые углеводы.	Согласовано (100% согласно, 0% воздержалось, 0% против)	+++0
5. Рекомендуемый интервал между последним приемом пищи и проведением ДТ должен составлять 8-12 ч.	Согласовано (77.8% согласно, 0% воздержалось, 22.2% против)	++00
6. Рекомендуется отказаться от курения в день проведения ДТ.	Согласовано (100% согласно, 0% воздержалось, 0% против)	++++
7. Рекомендуется ограничить физическую активность во время проведения ДТ.	Согласовано (100% согласно, 0% воздержалось, 0% против)	++++
8. Отсутствует необходимость прекращения приема ИПП перед проведением ДТ.	Согласовано (77.8% согласно, 11.1% воздержалось, 11.1% против)	++00

Табл. 2

Влияние клинических и демографических особенностей на распространенность СИБР

Диагноз и факторы риска*	ОШ (95% ДИ)	p
СИБР по данным водородного ДТ с глюкозой		
Пожилый возраст	1.04 (1.01–1.07)	0.003
СИБР по данным культурального исследования ($\geq 10^3$ КОЕ/мл)		
Пожилый возраст	1.04 (1.01–1.06)	0.003
СИБР по данным культурального исследования ($\geq 10^5$ КОЕ/мл)		
Пожилый возраст	1.05 (1.02–1.09)	0.002

* ОШ, скорректированное отношение шансов; ДИ, доверительный интервал ОШ.

чить из рациона питания за сутки до проведения ДТ сложные углеводы и молочные продукты, разрешая прием только нутриентов, не влияющих на показатели ДТ, в первую очередь мяса и риса. Также рекомендовано ограничение приема пищи перед сном, хотя и отмечена необходимость дальнейшего подбора оптимального интервала между последним приемом пищи и проведением ДТ [1, 2].

Отрицательное влияние табачного дыма на уровне H_2 и CO_2 выдыхаемого воздуха и скорость опо-

рожнения пищи из желудка, снижающее чувствительность ДТ, стало основанием для рекомендации исключения курения в день проведения исследования [1, 2].

Также отмечено снижение уровня H_2 выдыхаемого воздуха на фоне физической активности вследствие гипервентиляции легких, что требует исключения физических нагрузок до и вовремя проведения ДТ [1].

В связи с противоречивыми литературными дан-

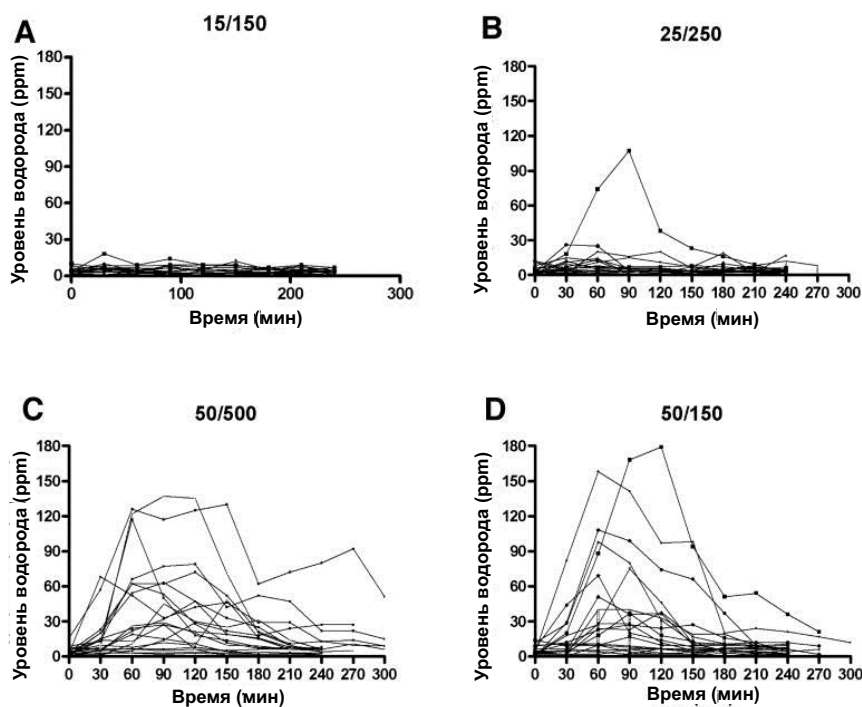


Рис. 2. Индивидуальные профили концентрации H_2 (р.р.т.) в выдыхаемом воздухе после использования 15, 25, 50 гр. фруктозы.

ными в отношении влияния ингибиторов протонной помпы (ИПП) на результаты ДТ [7, 8], авторами консенсуса выражено сомнение в целесообразности прекращения их приема для повышения чувствительности ДТ, особенно у больных ГЭРБ (табл. 1).

Показания к проведению ДТ

Наиболее частым показанием к проведению ДТ в клинической практике является СИБР – состояние, характеризующееся избыточной колонизацией тонкой кишки аэробной и анаэробной микрофлорой [9, 10]. На данный момент, «золотым стандартом» диагностики СИБР считается аспирация тонкокишечного содержимого с последующей оценкой бактериальной обсемененности и культуральным исследованием. В отличие от ДТ, это исследование является инвазивным, трудоемким и дорогостоящим. Кроме того, при заборе материала для исследования обычным гастроскопом остаются недоступны средний и дистальный отделы тонкой кишки, а результаты посева из проксимальных отделов могут быть как ложноотрицательными, вследствие сложности воспроизведения микроаэрофильных условий тонкой кишки, так и ложноположительными, при контаминации микрофлорой ротовой полости и пищевода. Предложенная в качестве альтернативы более чувствительная методика диагностики СИБР с использованием ПЦР пока остается недоступной для широкой клинической практики [1, 11].

Авторы консенсуса столкнулись с фактом того, что бактериальная концентрация $\geq 10^5$ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл, традиционно используемая при диагностике любой инфекционной патологии при анализе тонкокишечного аспирата

в качестве диагностического порогового значения, автоматически была экстраполирована на СИБР. Однако, по мнению экспертной группы, данный подход не был подкреплен достаточной доказательной базой, что требует дальнейшего уточнения диагностически значимого уровня бактериальной концентрации, который можно будет использовать в качестве маркера избыточного бактериального роста. Это утверждение было подкреплено данными систематического обзора, не обнаружившего в группах здоровых добровольцев превышения бактериальной концентрации более 10^3 КОЕ/мл, в то время как бактериальная концентрация $\geq 10^5$ КОЕ/мл ассоциировалась с синдромом приводящей петли у пациентов, перенесших резекцию желудка по Бильрот-II [2]. В других клинических исследованиях СИБР, бактериальная концентрация $>10^3$ КОЕ/мл в тонкокишечном аспирате рассматривалась как критерий положительного теста на СИБР (табл. 2) [11, 12].

Авторами консенсуса проведен анализ основных субстратов, используемых при проведении ДТ – глюкозы, моносахарида, абсорбирующегося в проксимальном отделе тонкой кишки и лактулозы – неперевариваемого дисахарида, метаболизирующегося в толстой кишке. Отмечена сложность сравнения результатов данных тестов из-за различий в анализируемых исследованиях определений термина «избыточный рост бактерий в тонком кишечнике» и отсутствия единых критериев положительного результата ДТ. Фактически, эти проблемы стали одной из главных причин разработки Североамериканского консенсуса. Наиболее ярко их влияние на ДТ было продемонстрировано в систематическом обзоре Khoshini R. et al. (2008), включив-

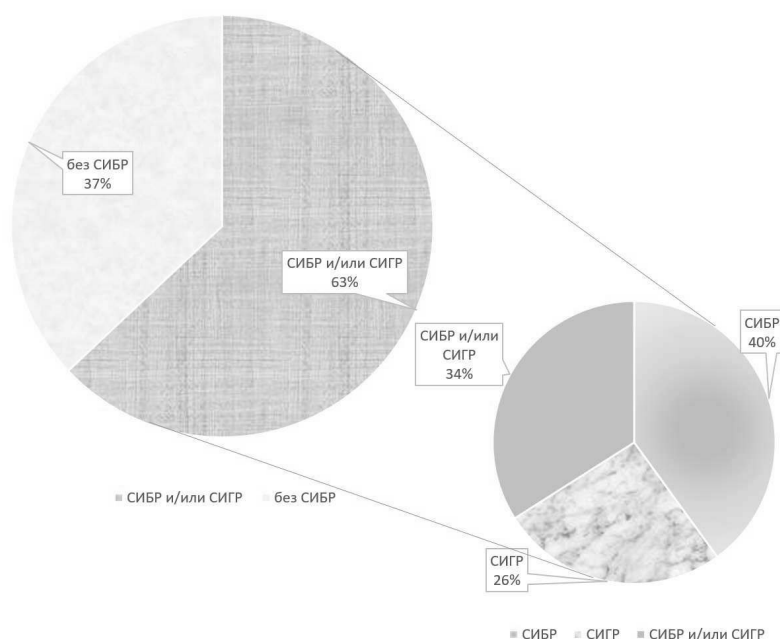


Рис. 3. Распространенность оверлап-синдрома в исследуемой популяции (слева) и распределение пациентов с СИБР или СРК или СИБР/СРК.

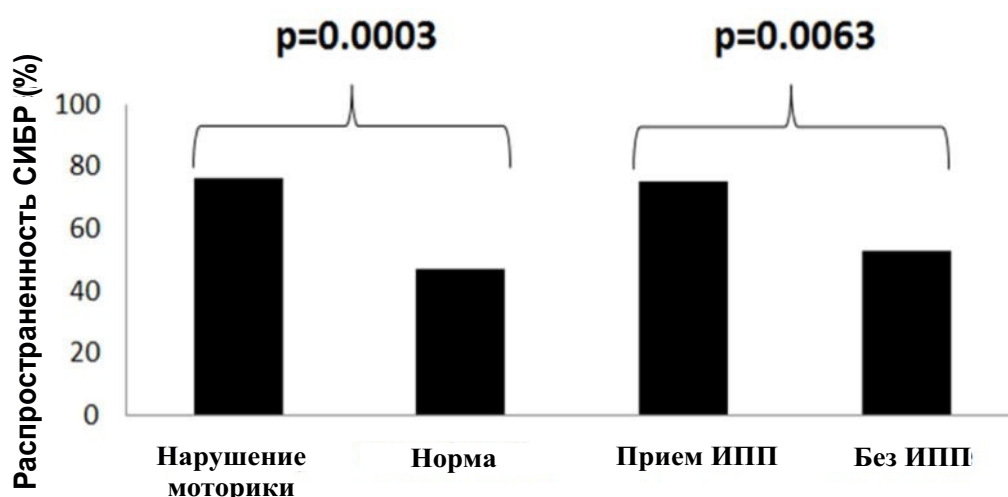


Рис. 4. Взаимосвязь распространенности СИБР и/или синдрома избыточного грибкового роста, нарушения моторной функции тонкой кишки и приема ИПП.

шем в себя 11 исследований, оценивших значимость ДТ при СИБР. По данным авторов, при использовании в качестве субстрата глюкозы, чувствительность ДТ варьировалась от 20 до 93%, а специфичность составляла 30-86%, для лактулозного ДТ значения чувствительности находились в диапазоне от 31 до 68%, со специфичностью 44-100%. Такой широкий разброс значений чувствительности и специфичности ДТ во включенных в обзор исследованиях объяснялся, в первую очередь, значительными различиями в методологии проведения тестов [2]. Хотя исключение данной проблемы не всегда позволяло значительно повысить чувствительность исследования. Так в обзоре Rezaie A. et al. (2016), обследовавшего пациентов с необъяснимым метеоризмом, диареей и отсутствием патологических изменений

при эндоскопическом исследовании, чувствительность ДТ с глюкозой на СИБР достигала всего 42% при специфичности 84% (ДТ (положительный тест у 27% больных) и культурального исследования аспирата из двенадцатиперстной кишки (положительный тест у 45% больных) [10].

Немаловажным фактором, влияющим на чувствительность ДТ, по мнению авторов консенсуса, являлось влияние используемых субстратов на моторику тонкого кишечника. В исследованиях с одновременным проведением скintiграфии кишечника и ДТ с глюкозой [13] или лактулозой [14], сообщалось, что ложноположительные результаты ДТ чаще регистрировались при поступлении радиоактивной метки в слепую кишку до подъема уровня H_2 или CH_4 . Но оба исследования, рассматривая

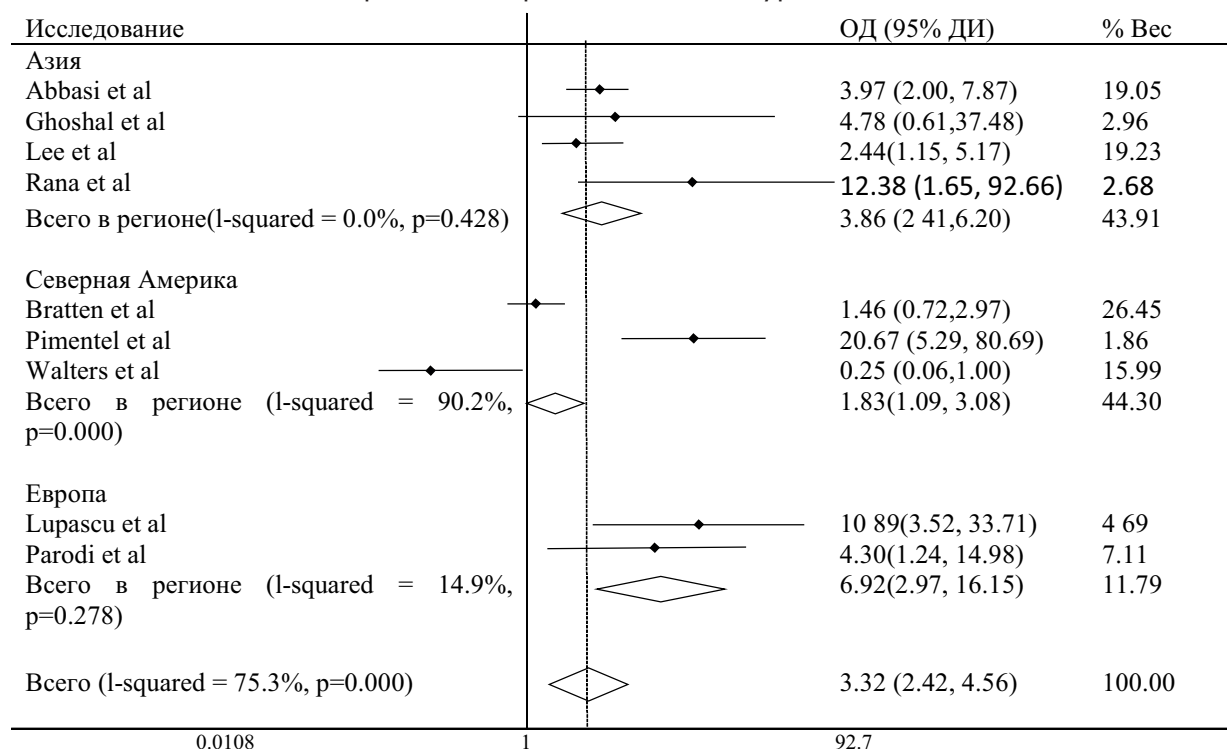


Рис. 5. Влияние используемых субстратов для проведения ДТ на интерпретацию получаемых результатов у больных СРК

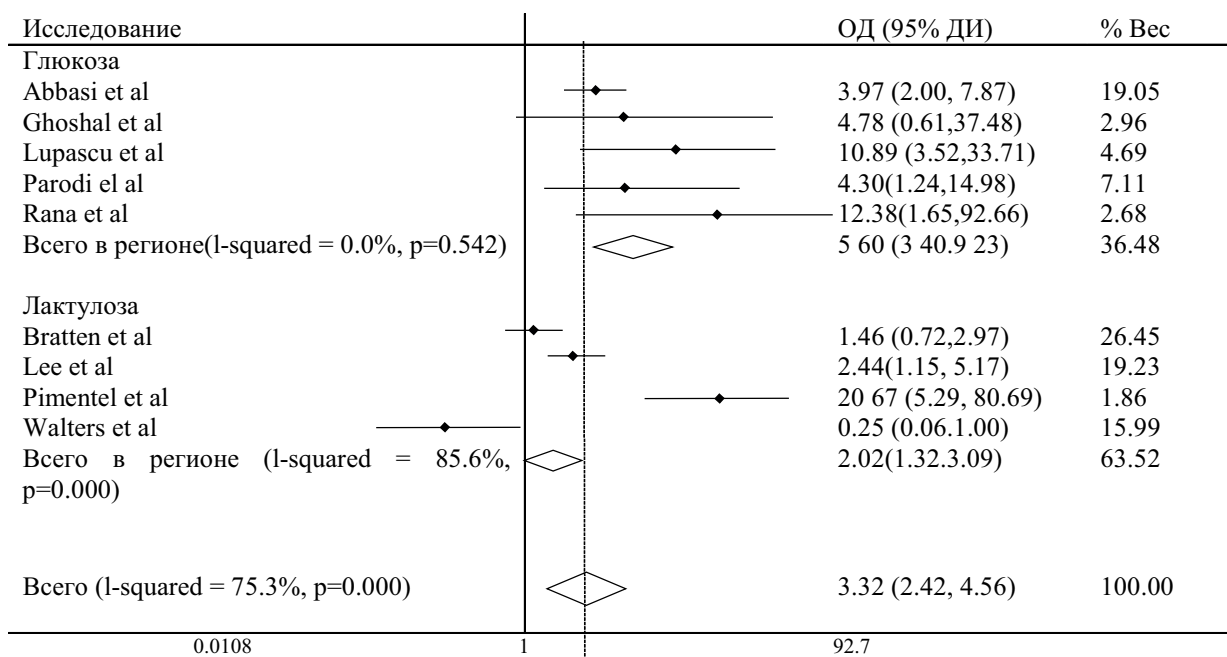


Рис. 6. Влияние используемых субстратов на результаты оценки риска наличия СИБР у пациентов с СРК

поступление технеция в слепую кишку в качестве детерминанты перорального транзита, в первом случае принимали за него поступление 5% радиоизотопа в слепую кишку [13], во втором – «головку меченого болюса» [14]. Основная проблема использования данных значений заключалась в том, что при поступлении 5% лактулозы или «головки болюса» в слепую кишку, остальная часть субстрата все еще находилась в тонкой кишке, и, по мнению

экспертов, повышение в этом случае концентрации H_2 и CH_4 в выдыхаемом воздухе не обязательно обуславливалось ферментацией субстрата в слепой кишке. Кроме того, в этих исследованиях не оценивался интервал между началом и пиком расщепления поступившего субстрата флорой толстой кишки, поэтому полученные результаты не позволяли достоверно оценить чувствительность и специфичность ДТ [1].

Табл. 3

Выраженность жалоб у пациентов с и без СИБР

	Абдоминальная боль	Боль за грудиной	Отрыжка	Вздутие	Чувство распирания	нарушение пищеварения	Тошнота	Диарея	Рвота	Метеоризм	Всего
СРК и/или СИГР**	6.21	2.09 *	4.07	5.53	5.69	4.33	5.76	3.89	3.44	6.08	44.01
Без оверлапа	6.70	1.21	3.71	5.18	6.08	4.02	5.11	2.95	3.55	4.90	42.00

Примечание: * $p < 0.05$, ** СИГР – синдром избыточного грибкового роста

Табл. 4

Показания к проведению ДТ

Утверждения консенсуса	Процент согласия	Качество доказательств (GRADE)
1. Современные методы получения культуры из тонкокишечного аспирата малопригодны для диагностики СИБР.	Согласовано (88.9% согласно, 0% воздержалось, 11.1% против)	++00
2. В качестве порогового значения положительного культурального метода диагностики СИБР, исходя из имеющихся на данный момент данных, предлагается использовать бактериальную концентрации $>10^3$ КОЕ/мл.	Согласовано (77.8% согласно, 11.1% воздержалось, 11.1% против)	++00
3. ДТ показаны для диагностики СИБР.	Согласовано (100% согласно, 0% воздержалось, 0% против)	+++0
4. До утверждения общепризнанного «золотого стандарта», ДТ предлагается использовать для определения наличия антибиотикочувствительной (CH_4 не продуцирующей) микрофлоры.	Согласовано (77.8% согласно, 11.1% воздержалось, 11.1% против)	+++0
5. Необходимо оценивать избыточную продукцию CH_4 в выдыхаемом воздухе при снижении скорости кишечного транзита, клинически манифестирующегося запорами.	Согласовано (88.9% согласно, 0% воздержалось, 11.1% против)	+++0
6. ДТ не должны использоваться для оценки времени ороцекального транзита.	Согласовано (77.8% согласно, 11.1% воздержалось, 11.1% против)	+++0
7. ДТ показаны для диагностики синдрома мальдигестии.	Согласовано (88.9% согласно, 11.1% воздержалось, 0% против)	+++0
8. ДТ показаны при оценке состояний, проявляющихся метеоризмом.	Согласовано (88.9% согласно, 11.1% воздержалось, 0% против)	++00

Немаловажными наблюдениями, ставшим объектом обсуждения на заседании консенсусной группы, стали данные исследований на животных моделях, говорящие об ингибирующем эффекте продуцируемого кишечной микрофлорой CH_4 на скорость кишечного транзита, дополненные наблюдениями у больных СРК взаимосвязи CH_4 продуцирующей микрофлоры с частотой жалоб на запоры ($\text{OR}=3.51$, $\text{CI}=2.00-6.16$), чувство распирания в животе и вздутие. Жалобы на запоры у таких пациентов встречались в 5 раз чаще по сравнению с больными СИБР, обусловленным, преимущественно, H_2 -продуцирующей микрофлорой, а выраженность запора напрямую коррелировала с уровнем CH_4 (рис. 1) [15].

Резистентность же основного метаногена кишечника человека *Methanobrevibacter smithii* к большинству антибактериальных препаратов, по мнению участников консенсусной группы, потребует у

пациентов с избыточным бактериальным ростом, обусловленным CH_4 -продуцирующей микрофлорой, более взвешенного подхода к выбору антибактериальной терапии СИБР [10].

В рамках обсуждения консенсуса был изучен опыт применения ДТ с лактулозой и инулином для оценки времени ороцекального транзита (времени опорожнения желудка и транзита по тонкой кишке) с использованием различных критериев положительного теста, включая время появления второго пика H_2 или его повышение на 5-10 р.р.т., с использованием различных форм субстратов, включая растворы лактулозы и пробных завтраков, содержащих ферментируемые ингредиенты (например, запеченные бобы). Результаты клинических исследований не позволили экспертам рекомендовать в данной ситуации использование лактулозного ДТ из-за повышения скорости транзита по кишечнику на фоне приема лактулозы, сочетавшегося с низкой воспро-

Дозы субстратов и продолжительность ДТ

Утверждения консенсуса	Процент согласия	Качество доказательств (GRADE)
1. Оптимальная доза лактулозы для ДТ составляет 10 гр., принимаемых в виде раствора или порошка, запиваемого стаканом воды.	Согласовано (100% согласно, 0% воздержалось, 0% против)	+++0
2. Оптимальная доза глюкозы для ДТ составляет 75 гр., принимаемых в виде раствора или порошка, запиваемого стаканом воды.	Согласовано (88.9% согласно, 11.1% воздержалось, 0% против)	++00
3. Оптимальная доза лактозы для ДТ составляет 25 гр., принимаемых в виде раствора или порошка, запиваемого стаканом воды.	Согласовано (88.9% согласно, 0% воздержалось, 11.1% против)	++00
4. Оптимальная доза фруктозы для ДТ составляет 25 гр., принимаемых в виде раствора или порошка, запиваемого стаканом воды.	Согласовано (88.9% согласно, 0% воздержалось, 11.1% против)	+++0
5. ДТ с фруктозой и лактозой должны проводиться не менее 3 часов.	Согласовано (100% согласно, 0% воздержалось, 0% против)	+++0
6. Перед проведением ДТ с лактозой или фруктозой следует исключить СИБР.	Согласовано (100% согласно, 0% воздержалось, 0% против)	+++0
7. При проведении ДТ рекомендуется одновременная оценка уровней H_2 , CH_4 и CO_2 в пробах выдыхаемого воздуха.	Согласовано (77.8% согласно, 22.2% воздержалось, 0% против)	++++

Табл. 6

Интерпретация результатов ДТ

Утверждения консенсуса	Процент согласия	Качество доказательств (GRADE)
1. Повышение уровня H_2 на ≥ 20 р.р.т. выше базального во время исследования следует считать положительным пороговым значением для фруктозного и лактозного ДТ.	Согласовано (100% согласно, 0% воздержалось, 0% против)	++00
2. До получения новых данных, в клинической практике и исследовательских целях, повышение уровня водорода ≥ 20 р.р.т. выше базального на 90 минуте необходимо рассматривать как положительный результат ДТ на СИБР.	Согласовано (77.8% согласно, 11.1% воздержалось, 11.1% против)	++00
3. При проведении ДТ для диагностики СИБР не требуются получение двух пиков водорода.	Согласовано (88.9% согласно, 0% воздержалось, 11.1% против)	00++
4. Пока не будут доступны дополнительные данные, повышение во время проведения теста уровня метана ≥ 10 р.р.т. выше базального, рассматривается как критерий положительного ДТ.	Согласовано (88.9% согласно, 0% воздержалось, 11.1% против)	++00
5. Имеющиеся на данный момент данные не позволяют использовать повышение уровня метана на ≥ 3 р.р.т. выше исходного в качестве критерия положительного ДТ.	Не согласовано (44.4% согласно, 44.4% воздержалось, 11.1% против)	++00

изводимостью и широкой вариабельностью результатов ДТ у здоровых добровольцев. Для предложенного в качестве альтернативного субстрата, осмотически менее активного инулина, имеющаяся на данный момент доказательная база не позволила вынести однозначного суждения о его клинической значимости в оценке скорости ороцекального транзита, показывая необходимость дополнительных исследований для решения данного вопроса [2].

В процессе принятия консенсуса уделено значительное внимание роли ДТ при дифференциальной диагностике синдрома мальдигестии.

Для верификации нарушения всасывания/непереносимости лактозы, часто обусловленной де-

фицитом лактазы, рекомендован лактозный ДТ. Лактоза, содержащаяся исключительно в молочных продуктах, представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и глюкозы, расщепляющийся лактазо-флоризин гидролазой, дефицит которой может быть как первичным, так и вторичным (например, приобретенный дефицит лактазы из-за повреждения или отсутствия щеточной каемки энтероцитов). Проблемы диагностики данной патологии обусловлены отсутствием «золотого лабораторного стандарта», определяющего нарушение всасывания лактозы, и небольшим числом исследований, сравнивающих результаты разных тестов [16]. Оценка активности лактазы в биоптате из начальных отде-

лов тонкого кишечника ограничивается инвазивностью и высокой вариабельностью результатов из-за неравномерного распределения фермента в щеточной каемке эпителия, генетические исследования позволяют диагностировать только первичный дефицит фермента, а уровень глюкозы в крови после приема лактозы сильно зависит от метаболизма глюкозы и не является диагностически значимым. Ложноотрицательные результаты могут наблюдаться и при проведении ДТ с лактозой, в первую очередь, у больных с фиксированной продукцией H_2 и преобладанием не продуцирующей CH_4 кишечной флоры. Однако сочетание этих факторов наблюдается не более чем у 3,4% пациентов [1].

ДТ с фруктозой рекомендован экспертами как эффективная методика диагностики нарушений всасывания/непереносимости фруктозы. Непереносимость данного дисахарида, в первую очередь, проявляющаяся СРК-подобными симптомами, обусловлена нарушением его абсорбции с последующей ферментацией интралюминальной флоры толстой кишки [19]. В исследовании Rao S.S. et al. (2007), сравнивавшем 3 дозировки фруктозы (15, 25 и 50 гр.), здоровые добровольцы бессимптомно переносили прием 15 гр. и 25 гр. фруктозы, соответственно, в 100% и 90% случаев. Повышение дозы фруктозы до 50 гр. сопровождалось резким (до 20-30%) сокращением числа не предъявлявших жалоб здоровых добровольцев, что послужило основанием рекомендовать 25 гр. фруктозы в качестве оптимальной дозы для ДТ, коррелирующей с симптомами нарушения её всасывания (рис. 2) [17].

При проведении ДТ с фруктозой, как и при ДТ с лактозой, появление ложно-отрицательных результатов, в первую очередь, отмечено у больных с фиксированной продукцией H_2 и преобладанием не продуцирующей CH_4 кишечной флоры. Ложноположительные результаты ДТ с фруктозой, чаще наблюдавшиеся у пациентов с СИБР, говорили, по мнению авторов консенсуса, о необходимости дальнейшего изучения особенностей течения дисахаридной непереносимости на фоне СИБР. В связи с ограниченностью доказательной базы, аналогичная позиция сформулирована и в отношении оценки клинического значения ДТ с сорбитом и фруктаном, используемых при диагностике непереносимости и нарушения всасывания данных дисахаридов [1].

Участниками консенсусной группы была затронута проблема оверлап-синдрома, проявляющегося СРК-подобными симптомами, часто наблюдаемыми у пациентов с СИБР и нарушением всасывания углеводов, характеризующегося неспецифичностью клинической картины, что делает невозможным определение основной причины заболевания только на основании анамнестических данных (рис. 3) [18, 20].

Хотя Jacobs et al., при обследовании 144 пациентов с СРК-подобными симптомами, не выявил различий в интенсивности, частоте и продолжительности абдоминальной боли, метеоризма, ощущения

тяжести, отрыжки, тошноты, рвоты и диареи у пациентов с и без СИБР, подтвержденного анализом тонкокишечного аспирата на аэробную/анаэробную/грибковую флору, у СИБР (+) больных чаще наблюдались нарушения моторики тонкой кишки (относительный риск 3,60), выступавшие независимым предиктором СИБР ($p=0,0003$), особенно на фоне приема ИПП (табл. 3, рис. 4) [20].

В мета-анализах Shah E.D. et al. (2010) и Pourmorady J. et al. (2015), максимально охвативших различные типы ДТ с разными субстратами, отмечена значительная вариабельность, в сравнении с контрольными группами, интерпретации результатов и оценки эффективности ДТ у больных СРК, особенно в североамериканском регионе (Северная Америка (ОШ = 1,83, 95% ДИ = 1,09-3,08), Азия (ОШ = 3,86, 95% ДИ = 2,41-6,2) и Европа (ОШ = 6,92, 95% ДИ = 2,97-16,15) (рис 5) [21].

Хотя в целом СРК, по сравнению с группой контроля, ассоциировался с более чем в 3 раза повышенной вероятностью положительного результата ДТ (соотношение шансов = 3,32, 95% ДИ 2,42-4,56), а использование в качестве субстрата глюкозы, ассоциировалось с самыми высокими шансами положительного ДТ у пациентов с СРК (ОШ = 5,6, 95% ДИ = 3,4-9,23) и более высокой однородностью исследований (рис 6) [21].

Эти данные позволили говорить о ДТ как важном диагностическом инструменте у пациентов с необъяснимыми СРК-подобными симптомами (метеоризмом, диареей или запором) (табл. 4) [1, 18, 21].

Методика проведения ДТ

Значительное внимание авторы консенсуса уделили дозам субстратов для ДТ. Большинство исследований ДТ с лактулозой при диагностике СИБР, использовало дозировку 10 гр. Более высокие дозы лактулозы существенно повышали риск ускорения времени транзита по кишечнику, что могло оказать влияние на результаты исследований. Для проведения ДТ с глюкозой наиболее часто использовалась доза 50 гр. и 75-100 грамм. И, несмотря на отсутствие сравнительных исследований ДТ с 50, 75 или 100 гр. глюкозы, учитывая рекомендации ВОЗ о применении 75 гр. глюкозы для теста толерантности к глюкозе при диагностике сахарного диабета, именно доза 75 гр. глюкозы рекомендована в качестве оптимальной, обеспечивающей достаточное количество углеводного субстрата без риска развития угрожающей жизни пациента гипергликемии [1].

У пациентов с непереносимостью лактозы и фруктозы, ферментация неабсорбированного субстрата бактериями толстой кишки, может проявляться симптомами мальабсорбции уже после приема 6-12 гр. лактозы (120-240 мл молока). Однако для ДТ, как правило, используется более высокая, наиболее часто рекомендуемая, доза субстрата – 25 гр. (эквивалентные 500 мл молока), соответствующую

щая физиологическому объёму потребления молочных продуктов [1].

В отличие от абсорбции лактозы, зависящей от активности лактазы, фруктоза абсорбируется посредством диффузии, опосредованной глюкозным транспортёром типа 5 (GLUT-5). Однако эта пассивная абсорбирующая система может легко блокироваться избыточным поступлением фруктозы. Rao et al. показал, что здоровые люди способны усваивать до 25 гр. фруктозы, в то время как у 80% из них при приеме 50 гр. фруктозы регистрировались признаки бессимптомной мальабсорбции, что и обусловило выбор экспертами дозы субстрата 25 гр. как оптимальной для проведения фруктозного ДТ (рис. 2) [1, 17].

Экспертной группой активно обсуждался вопрос продолжительности ДТ при диагностике мальабсорбции углеводов из-за высокой вариабельности (от 2 до 5 ч) длительности забора проб воздуха, что стало серьезной проблемой при стандартизации методики проведения ДТ, основанной на регистрации момента начала ферментации неабсорбированного субстрата бактериальной флорой толстой кишки [22]. Рекомендации участников конгресса использовать 180 минутный период наблюдения для оценки ферментации дисахаридов в толстой кишке базировались на данных большого исследования Rao et al., в котором среднее время достижения пиковой концентрации H_2 и CH_4 при положительном ДТ с фруктозой составило 77 мин (интервал 30-180 мин).

В то же время, продолжительность ДТ с глюкозой и лактулозой для диагностики СИБР, по мнению авторов документа, может быть ограничена двумя часами, а повышение ≥ 20 р.р.м. H_2 выше исходного

уровня до 90 минуты является идеальным критерием положительного теста на СИБР [1].

Отдельно указано на необходимость предварительного исключения СИБР ДТ с лактулозой или глюкозой, так как при его наличии происходит преждевременная ферментация фруктозы и лактозы микробиотой тонкой кишки, ведущая к раннему (до 60 минуты) повышению уровней H_2 и CH_4 выдыхаемого воздуха, затрудняющему интерпретацию тестов и увеличивающему количество ложноположительных результатов.

Не менее важным, по мнению авторов консенсуса, является контроль уровня CO_2 (и/или O_2) в пробах выдыхаемого воздуха, используемый в качестве маркера правильного проведения забора проб (взятие образцов, содержащих преимущественно альвеолярный воздух) [23].

Подчеркнута необходимость параллельной оценки уровней H_2 и CH_4 в выдыхаемом воздухе. Данная рекомендация обусловлена способностью большинства гидрогенотрофных метаногенных археев кишечника человека (включая *M. smithii*), синтезируя 1 моль CH_4 из 4 молей H_2 и 1 моля CO_2 , активно усваивать H_2 , продуцируемый другими представителями микробиоты кишечника, снижая его уровень в выдыхаемом воздухе, в целом, увеличивая ферментацию полисахаридов микробиотой, что подтверждается значительным снижением случаев раннего подъёма продукции H_2 у избыточных продуцентов CH_4 . В целом, учитывая важность ассоциации продукции CH_4 с гастроинтестинальными симптомами и механизмы взаимосвязи синтеза CH_4 и H_2 , его измерение, по мнению экспертов, должно проводиться при всех ДТ (рис. 7) [1, 24].

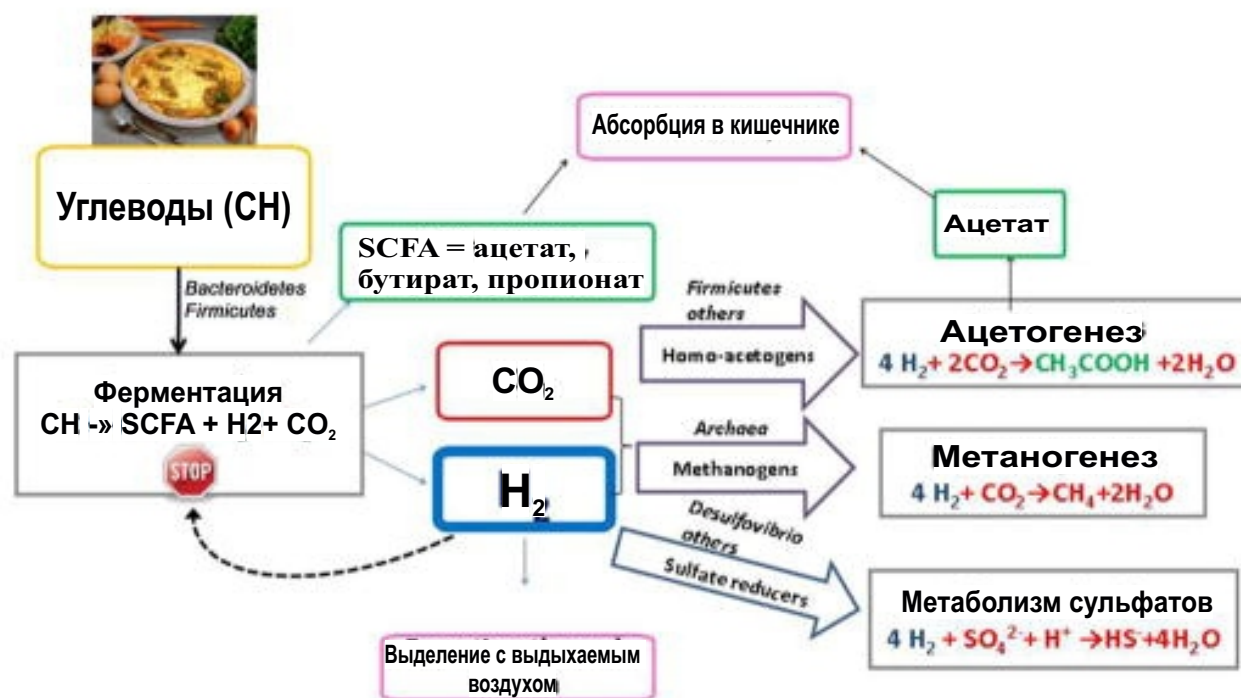


Рис. 7. Взаимодействие водород-продуцирующей и метаногенной микрофлоры кишечника человека

Интерпретация результатов ДТ

Подтверждая выводы предыдущих европейских консенсусов, основываясь на последующих публикациях, в Североамериканском консенсусе в качестве порогового значения положительного ДТ с лактозой предложено использовать повышение H_2 на ≥ 20 р.р.т. выше базального уровня [2, 3] с длительностью исследования не менее 3 ч, что, по мнению экспертов, обеспечивает достаточное время для поступления субстрата в толстую кишку. Аналогичные критерии, на основании результатов исследования Rao et al., были предложены и для интерпретации фруктозного ДТ, с указанием, однако, сложности оценки появляющихся в ходе данного исследования жалоб пациента, требующих дальнейшего изучения [17].

Выбор порогового значения для ДТ базировался на результатах исследования Erdogan et al. по определению оптимальных пороговых значений ДТ с глюкозой (75 гр.) при диагностике СИБР в сравнении с микроскопией аспирата двенадцатиперстной кишки и культуральным исследованием (с использованием двух пороговых значений положительного теста: $\geq 10^3$ КОЕ/мл и $\geq 10^5$ КОЕ/мл). Несмотря на более низкую чувствительность, в качестве положительного критерия СИБР, использовалось повышение уровня H_2 на 20 р.р.т. по сравнению с 12 р.р.т., при обеих степенях обсемененности (при $\geq 10^3$ КОЕ/мл: 32 против 42%, при $\geq 10^5$ КОЕ/мл: 48 против 64%), специфичность порогового значения 20 р.р.т. была более высокой (при $\geq 10^3$ – 90 против 81%; при $\geq 10^5$ КОЕ/мл – 86% против 78%) [25].

Активно обсуждалось использование в качестве маркера положительного ДТ подъема уровня H_2 в виде двойного пика, с первым пиком более 10 р.р.т., с последующим вторым пиком более 20 р.р.т.. Однако исследование George et al. на 740 пациентах с гастропарезом, рассматривавшего данный показатель в качестве положительного значения лактулозного ДТ в сравнении с подъемом уровня H_2 на 20 р.р.т. выше исходного к 90 минуте, не выявило корреляционной связи между данной патологией и выраженностью симптомов метеоризма, ощущения тяжести после приема пищи в эпигастрии и раннего насыщения. И только использование в качестве порогового значения повышения H_2 на более чем 20 р.р.т. коррелировало с клиническими проявлениями СИБР [26]. Последующее графическое моделирование распределения средних и медиан уровней H_2 в более чем 15 000 результатах лактулозного ДТ не выявило формирования кривых с двойным пиком, что не позволило экспертной группе рекомендовать использование данного показателя в качестве диагностического маркера СИБР [27].

Остался открытым вопрос интерпретации ДТ с базальным уровнем H_2 более 20 р.р.т., поскольку авторы консенсуса в большинстве случаев не могли четко определить, является ли данное наблюдение результатом отсутствия приверженности пациента к диетическим рекомендациям или представляет

собой вариант СИБР.

Сохраняются сложности интерпретации результатов ДТ у непродуцентов CH_4 при низкой фиксированной продукции H_2 , возможно обусловленных преобладанием H_2S -продуцирующих бактерий, не детектирующихся доступными в настоящее время газовыми хроматографами.

До настоящего времени не определен оптимальный критерий избыточной продукции CH_4 , вследствие различий механизмов синтеза микрофлорой кишечника CH_4 и H_2 . В отличие от продукции H_2 , у больных с избыточной продукцией CH_4 его базальный уровень до приема реактива и рост концентрации во время ДТ не столь выражены, что не позволяет при их оценке рекомендовать использование пороговых значений, принятых для H_2 . В последних исследованиях продемонстрировано, что уровни CH_4 натошак ≥ 5 и ≥ 10 р.р.т. могут являться предикторами его избыточной продукции со специфичностью 99,7 и 100%, при чувствительности 96,1% и 86,4%, соответственно [27, 28]. Учитывая, что порог чувствительности многих коммерчески газохроматографических систем составляет 3 р.р.т., данные значения являются минимально возможными рассматриваемыми пороговыми уровнями положительного теста [1]. Экспертами отмечено, что при использовании в качестве комбинированного критерия положительного ДТ повышения уровня H_2 на > 20 р.р.т. и метана на > 5 р.р.т., при снижении степени обсеменения микроорганизмами отмечается снижение чувствительности ДТ (42% при $\geq 10^3$ КОЕ/мл против 56% при $\geq 10^5$ КОЕ/мл), хотя и сочетающееся с ростом специфичности (85% при $\geq 10^3$ КОЕ/мл против 78% при $\geq 10^5$ КОЕ/мл, соответственно) [25]. Поэтому до получения дополнительных данных, в качестве порогового значения было принято решение использовать повышение уровня метана ≥ 10 р.р.т. выше базального (табл. 6.) [1].

Таким образом, ДТ остаются важным, доступным, простым и безопасным диагностическим инструментом в гастроэнтерологической практике. Положения консенсуса, содержащие практические рекомендации относительно показаний, подготовки, выполнения и интерпретации ДТ в клинической практике и исследовательских целях, сформулированы на основе последних литературных данных, содержат подробные рекомендации в отношении режимов приема лекарственных препаратов до проведения ДТ, доз субстратов, показаний, противопоказаний, ограничений и интерпретации результатов как для H_2 , так и CH_4 . И, несмотря на остающиеся нерешенные вопросы, проблемы, требующие дальнейшего разъяснения, данный консенсус помогает упорядочить методики проведения и оценки результатов ДТ, таким образом, оптимизируя оказание медицинской помощи пациентам гастроэнтерологического профиля.

Литература

1. A. Rezaie, M. Buresi, A. Lembo et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus / *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(5): 775–784. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418558/>
2. Khosbini R., Dai S.C., Lezcano S. et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2008 Jun; 53(6):1443-1454.
3. Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G. et al. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar 30;29 Suppl 1:P. 1-49.
4. Keller J., Franke A., Storr M. et al. Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics—recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases, *Z Gastroenterol*. 2005 Sep; 43(9):P. 1071-1090.
5. Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E. et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009 Mar-Apr; 13(2):111-6.
6. Pimente M., Morales W., Lezcano S. et al. Low-dose nocturnal tegaserod or erythromycin delays symptom recurrence after treatment of irritable bowel syndrome based on presumed bacterial overgrowth. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009 Jun; 5(6): 435-442.
7. Law D., Pimentel M. Proton pump inhibitor therapy does not affect hydrogen production on lactulose breath test in subjects with IBS. *Dig Dis Sci*. 2010 Aug; 55(8): 2302-8.
8. Lombardo L., Foti M., Ruggia O. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun; 8(6):304-8.
9. Пивакин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):76-93.
10. Rezaie A., Pimentel M., Rao S.S. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Feb; 18(2):8.
11. Erdogan A., Rao S.S., Gulley D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Apr; 27(4):P. 481-489.
12. Giamarellos-Bourboulis E., Tang J., Pylaris E. et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50(9):1076-1087.
13. Lin E.C., Massey B.T. Scintigraphy et al. Demonstrates High Rate of False-positive Results From Glucose Breath Tests for Small Bowel Bacterial Overgrowth. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb; 14(2):203-208.
14. Yu D., Cheeseman F., Vanner S. et al. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut*. 2011 Mar; 60(3):334-40.
15. Kunzel D., Basseri R.J., Makhani M.D., et al. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(6):1612-1618.
16. Suchy F.J., Brannon P.M., Carpenter T.O. NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health. *NIH Consens State Sci Statements*. 2010 Feb 24;27(2):1-27.
17. Rao S.S., Attaluri A., Anderson L. et al. Ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;5(8):959-963.
18. Shah E.D., Basseri R.J., Chong K. et al. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2010 Sep;55(9):2441-2449.
19. Fedewa A., Rao S.S. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014 Jan;16(1):370. doi: 10.1007/s11894-013-0370-0.
20. Jacobs C., Coss Adame E., Attaluri A. et al. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jun;37(11):1103-11. doi: 10.1111/apt.12304. Epub 2013 Apr 10.
21. Pourmorady J., Shah E., Rezaie A., Pimentel M. Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Metaanalysis: 1794, *American Journal of Gastroenterology* 110:S762-S763, 2015.
22. Law D., Conklin J., Pimentel M. Lactose intolerance and the role of the lactose breath test. *Am J Gastroenterol*. 2010 Aug;105(8):1726-8. doi: 10.1038/ajg.2010.146.
23. Goldoni M., Corradi M., Mozzoni P. et al. Concentration of exhaled breath condensate biomarkers after fractionated collection based on exhaled CO2 signal. *J Breath Res*. 2013 Mar;7(1):017101. doi: 10.1088/1752-7155/7/1/017101.
24. Krajmalnik-Brown R., Ilhan Z.E., Kang D.W., DiBaise J.K. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Pract*. 2012 Apr;27(2):201-14. doi: 10.1177/0884533611436116.
25. Erdogan A., Lee Y.Y., Badger C. et al. What is the optimal threshold for an increase in hydrogen and methane levels with glucose breath test (GBT) for detection of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)? *Gastroenterology* 2014;146:S-532.
26. George N.S., Sankineni A., Parkman H.P. Small intestinal bacterial overgrowth in gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2014 Mar; 59(3):645-652.
27. Chang BW, Pimentel M, Chang C et al. Prevalence of excessive intestinal methane production and its variability with age and gender: a large-scale database analysis. *Gastroenterology* 2015; 148: S-729–S-730.
28. Rezaie A, Chang B, Chua KS et al. Accurate identification of excessive methane gas producers by a single fasting measurement of exhaled methane: a large-scale database analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:S684.

Пролапс митрального клапана. Диагностика, стратификация риска осложнений и тактика ведения пациентов

Е.А. Ицкова¹, О.Н. Крючкова¹, О.А. Сизова², Э.Ю. Турна¹, Костюкова Е.А.¹,
О.В. Котолупова

Mitral valve prolapse. Diagnosis, risk stratification of complications and clinical management of patients.

E.A. Itskova, O.N. Kryuchkova, O.A. Sizova, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, O.V. Kotolupova

1Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 2Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, диагностика, лечение

Резюме

Пролапс митрального клапана. Диагностика, стратификация риска осложнений и тактика ведения пациентов

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

Частота диагностики пролапса митрального клапана увеличивается с возрастом. В большинстве случаев пролапс митрального клапана является доброкачественным клиническим состоянием. При развитии тяжелой митральной регургитации наблюдается дилатация левых камер сердца, сердечной недостаточности и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, которые являются пусковым механизмом в развитии внезапной сердечной смерти и всех цереброваскулярных осложнений (транзиторная ишемическая атака, инсульты).

В статье приведены основные патофизиологические механизмы в развитии пролапса митрального клапана. В классификации пролапса митрального клапана принято указывать локализацию дефекта, степень пролабирования створок митрального клапана, степени регургитации, степень

Крючкова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Ицкова Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: itskova@mail.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Сизова Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: itskova@mail.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Турна Эльвира Юсуфовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Костюкова Елена Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Котолупова Ольга Викторовна, аспирант 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: olyashumilo1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

миксоматозной дегенерации.

Различают первичный и вторичный пролапс митрального клапана. Первичный пролапс митрального клапана (истинный), вызванный клапанной патологией митрального клапана, рассматривается как первичная патология. Вторичный пролапс митрального клапана чаще развивается как исход ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, митрализации аортального порока или возникает вследствие травмы грудной клетки.

Определены особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана. Большинство пациентов бессимптомны и требуют только модификации образа жизни. При развитии осложнений пролапса митрального клапана назначается медикаментозная терапия соответственно характеру осложнений данной патологии. Хирургическое лечение показано при тяжелой митральной недостаточности, сопровождающейся клинической симптоматикой, дилатацией или систолической дисфункцией левого желудочка. Необходимость в протезировании клапана возникает вне зависимости от возраста при: отсутствии эффекта от медикаментозной терапии; прогрессировании патологии с развитием сердечной недостаточности.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, диагностика, лечение.

Abstract

Mitral valve prolapse. Diagnosis, risk stratification of complications and clinical management of patients.

E.A. Itskova, O.N. Kryuchkova, O.A. Sizova, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, O.V. Kotolupova

The frequency of diagnosis of mitral valve prolapse increases with age. In most cases, mitral valve prolapse is a benign clinical condition. With the development of severe mitral regurgitation, dilatation of the left chambers of the heart, heart failure and life-threatening heart rhythm disturbances are observed, which are the trigger in the development of sudden cardiac death and all cerebrovascular complications (transient ischemic attack, strokes).

The article presents the main pathophysiological mechanisms in the development of mitral valve prolapse. In the classification of mitral valve prolapse, it is customary to indicate the localization of the defect, the degree of prolapse of mitral valve flaps, the degree of regurgitation, the degree of myxomatous degeneration.

There are primary and secondary mitral valve prolapse. Primary mitral valve prolapse (true) caused by mitral valve pathology is considered as a primary pathology. Secondary mitral valve prolapse often develops as an outcome of coronary artery disease, myocardial infarction, aortic malformation or occurs due to chest injury.

The features of management of patients with mitral valve prolapse were determined. Most patients are asymptomatic and require only lifestyle modification. With the development of complications of mitral valve prolapse, drug therapy is prescribed according to the nature of the complication of this pathology. Surgical treatment is indicated for severe mitral insufficiency, accompanied by clinical symptoms, dilation or left ventricular systolic dysfunction. The need for valve prosthetics occurs regardless of age in the absence of the effect of drug therapy; the progression of pathology with the development of heart failure.

Key words: mitral valve prolapse, diagnosis, treatment

За последние несколько лет увеличилась частота выявления пролапса митрального клапана (ПМК) до 6% в раннем детском с увеличением до 31% в подростковом возрасте. В возрасте 11-15 лет у детей вместе с ростом длинных трубчатых костей и мышц происходит резкое изменение гормонального фона, наблюдается второй ростовой скачок, вследствие чего усиливается нагрузка на сердечно-сосудистую систему [8,10]. Несмотря на то, что в большинстве случаев ПМК является доброкачественным клиническим состоянием, при его выявлении необходимо проявлять клиническую настороженность и профилактировать возможные осложнения. Сам по себе ПМК не вызывает инсульта или внезапную сердечную смерть. В то же время известно, что повышенный риск инсульта и внезапной сердечной смерти имеют пациенты с тяжелой

митральной регургитацией, которая является причиной дилатации левых камер сердца, сердечной недостаточности и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, которые и являются пусковым механизмом в развитии внезапной сердечной смерти и всех cerebrovasкулярных осложнений (транзиторная ишемическая атака (ТИА), инсульты) [1, 2, 9, 12].

Пролапс митрального клапана – это пролабирование (смещение, выгибание, провисание) более 2 мм одной или обеих створок митрального клапана (МК) за плоскость митрального кольца в полость левого предсердия (ЛП) в систолу, с наличием регургитации или без нее. Шифр по МКБ-10 пролапса митрального клапана I 34.1.

Работа МК зависит от слаженного взаимодействия между фиброзным кольцом, створок МК, подклапанных структур (хорд и папиллярных мышц) и

мальная глубина пролабирования, имеются множественные разрывы хорд, значительное расширение митрального кольца; смыкание створок отсутствует, отмечается их значительная систолическая сепарация, возможно также многоклапанное пролабирование и дилатация корня аорты.

При миксоматозной дегенерации II—III степени всегда развивается умеренная или выраженная митральная регургитация [4, 12].

Различают первичный и вторичный ПМК.

Первичный ПМК

Первичный ПМК (истинный) вызванный клапанной патологией МК, рассматривается как изначальная патология. Вторичный ПМК чаще развивается как исход ИБС, инфаркта миокарда, митрализации аортального порока или возникает вследствие травмы грудной клетки.

При выявлении у лиц молодого возраста ПМК с гемодинамически значимой митральной регургитацией, выставляется диагноз клинически значимого первичного ПМК. Для диагностики генетически детерминированного первичного ПМК необходимо учитывать результаты обследования семьи, фенотипические данные и клиническую картину заболевания. Сочетание ПМК с клинической симптоматикой говорит о синдроме ПМК. Для синдрома ПМК характерны вегетативная дисфункция, артериальная гипотензия и ортостатическая недостаточность, нарушения сердечного ритма и нарушения реполяризации на ЭКГ. Пролабирование створок МК, без их утолщения и значимой митральной регургитации (при исключении синдрома ПМК), расценивается как один из вариантов малых аномалий сердца (МАС), число которых тесно коррелирует с количеством выявляемых внешних признаков дизэмбриогенеза [9,12].

Первичный пролапс митрального клапана является наследственным нарушением и трактуется как проявление дисплазии соединительной ткани [3,5,8,9]. Связанная с X-хромосомой рецессивная форма ПМК известна под названием миксоматозной дистрофии клапанов сердца (МДК). Имеются данные, свидетельствующие о возможной роли мутации гена филамина А, а также дефицита магния (из-за низкого содержания магния в мягкой воде) в развитии ПМК. Известно, что дефицит магния снижает активность магний-зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена и влияет на способность фибробластов продуцировать коллаген. Дефицит ионов магния нарушает функционирование вегетативной нервной системы, вследствие повышения уровня катехоламинов плазмы крови, изменяет тонус папиллярных мышц и способствует формированию ПМК [5, 6, 9].

Пролапс митрального клапана в большинстве случаев протекает доброкачественно, средняя продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием не отличается от таковой в популяции. Пациенты с ПМК, без признаков МД створок и лег-

кой МР, могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом [3, 10, 11, 12].

Изменение функции и морфологии МК по данным ЭХОКГ, в соответствии с клинической картиной, являются основанием при решении вопроса о медикаментозном или хирургическом лечении ПМК, а также стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти при ПМК. При толщине створки 5 мм и более достоверно повышается суммарная вероятность внезапной смерти, эндокардита и церебральных эмболий, вероятность развития митральной недостаточности, разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма, и такие пациенты могут быть отнесены к группе высокого риска. Толщина створок МК, степень выраженности их миксоматозной дегенерации, повышает риск развития инфекционного эндокардита. При наличии выраженной миксоматозной дегенерации митральных створок возможно развитие на их поверхности тромбов с угрозой тромбоэмболий в мелкие и крупные сосуды мозга (чаще в вертебробазилярном бассейне) и глаза. Расширение полости ЛП может привести к срыву синусового ритма с развитием фибрилляции предсердий с угрозой мозговой эмболии. Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса ЛЖ считается запущенным состоянием, повышает риск осложнений и летальность при оперативном лечении ПМК. Возникновение и быстрое прогрессирование МР может быть обусловлено разрывом миксоматозно измененных хорд. Но лишь около 6% пациентов с истинным (классическим) ПМК имеют тяжелую митральную регургитацию [10, 12].

Клиника ПМК

Большинство пациентов с ПМК бессимптомны.

Симптомы могут быть вызваны автономной дисфункцией, прогрессированием митральной регургитации или осложнениями ПМК (аритмии, эндокардит или инсульт).

Наиболее частыми проявлениями синдрома автономной дисфункции являются тревога, панические атаки, аритмии, плохая переносимость физической нагрузки, сердцебиение, атипичная боль в груди, усталость, обморок или предобморочное состояние, психоневрологические симптомы. Ранее эти симптомы расценивались, как проявления самого ПМК, и при ПМК с наличием этих симптомов использовался термин «синдром ПМК».

В настоящее время считается, что эти симптомы являются проявлением автономной дисфункции, а не проявлением самого ПМК, так как не было выявлено ассоциации ПМК с этими симптомами.

Тактика при ПМК

Пациентам, у которых ПМК не сопровождается клинической симптоматикой, рекомендуется здоровый образ жизни с регулярными умеренными физическими нагрузками.

При наличии умеренной дилатации левого желудочка, его дисфункции, неконтролируемой тахи-

аритмии, удлинении интервала QT, синкопальных состояниях, расширении корня аорты рекомендовано ограничение интенсивных физических нагрузок и исключение профессиональных занятий спортом.

Пациентам с тяжелой митральной недостаточностью, имеющим клиническую симптоматику или нарушение систолической функции левого желудочка показано кардиохирургическое лечение.

Женщинам, при наличии изолированного ПМК беременность не противопоказана, в случае имеющих осложнений тактика ведения решается мультидисциплинарной командой [7,10,11].

Пациенты высокого риска или имеющие умеренно выраженную или тяжелую митральную недостаточность должны обследоваться не реже одного раза в год. Бессимптомных пациентов с ПМК и пациентов с ПМК без МР следует клинически обследовать каждые 3–5 лет. Повторное ЭхоКГ исследование при отсутствии динамики клинических проявлений не показано.

Медикаментозная терапия при ПМК в большинстве случаев не используется. При наличии выраженных симптомов автономной дисфункцией рекомендованы препараты магния. Их эффективность при первичном ПМК была показана в работах отечественных и зарубежных авторов. Через шесть месяцев регулярного приема препаратов магния не только нормализовались ЧСС и уровень АД, снизилось число эпизодов нарушений ритма, но и достоверно уменьшилась глубина пролабирования створок митрального клапана [5, 6].

Пациентам с ПМК и жалобами, обусловленными повышением тонуса или реактивности симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), в ряде случаев достаточно отказаться от таких стимуляторов как кофеин, алкоголь и курение. При неэффективности модификации образа жизни показано назначение бета-адреноблокаторов. При ортостатической симптоматике (постуральная гипотензия и сердцебиение) рекомендуется повышение потребления жидкости и соли, ношение компрессионного белья, в тяжелых случаях возможно использование минералокортикоидов [10,11].

Характер дополнительной медикаментозной терапии определяется имеющимися осложнениями ПМК. При нарушениях ритма сердца назначается дополнительное антиаритмическое лечение. Прием ацетилсалициловой кислоты показан пациентам с ПМК с транзиторными ишемическими атаками при сохраненном синусном ритме и без тромбов в левом предсердии. Пациентам, перенесшим инсульт, имеющим признаки МР, фибрилляции предсердий, с наличием тромбов в левом предсердии или утолщения (5 мм и более) створок митрального клапана показано назначение варфарина с целевым МНО 2,0–3,0. Пациентам с ПМК, при наличии МР, утолщения створок, удлинении хорд, дилатации левого желудочка или предсердия, если пациенту планируется любое вмешательство с возможным развитием

бактериемии показано назначение антибактериальной терапии для профилактики инфекционного эндокардита [1, 10, 11].

Хирургическое лечение показано при тяжелой митральной недостаточности, сопровождающейся клинической симптоматикой, дилатацией или систолической дисфункцией ЛЖ. В большинстве случаев при ПМК эффективна реконструктивная операция (в особенности при поражении задней створки) с лучшим долговременным прогнозом по сравнению с протезированием митрального клапана [3, 10]. Необходимость в протезировании клапана возникает вне зависимости от возраста при: отсутствии эффекта от медикаментозной терапии; прогрессировании патологии с развитием сердечной недостаточности (регургитация 2-3 степени); перестройке мышечного каркаса сердца с возникновением стойких аритмий.

Литература

1. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al: Mitral valve prolapse in the general population: The benign nature of the echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1298
2. Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease 2014 AHA/ACC. *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. No. 22. – P. 3-129.
3. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2451–2496.
4. Mitral Valve Prolapse – MVP Understanding this commonly diagnosed problem. By Richard N. Fogoros, M.D. November 13, 2011 <http://heartdisease.about.com/cs/mpf/a/MVP.htm>
5. Аналитический обзор «Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце» / Э.В. Земцовский // СПб. – 2007. – 80 с.
6. Громова О. А. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России / О. А. Громова, А. Г. Калачева, И. Ю. Горшин [и др.] // Фарматека. – 2013. – № 6 (259). – С. 115–29.
7. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, 2018 г. Национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3 (155). – С. 91–134.
8. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – № 1. – Т.13. – С. 137–205.
9. Нечаева Г. П. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения / Г. П. Нечаев [и др.] // Терапия. – 2015. – № 1. – С. 29–36.
10. Проплап митрального клапана. Клинические рекомендации МЗ РФ 2016, 21 с.
11. Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (7). – С. 103–155.
12. Ягода, А. В. Первичный пролапс митрального клапана у взрослых. Диагностика, вопросы диспансеризации и врачебной экспертизы / А. В. Ягода, Н. А. Пруткова, Н. Н. Гладких // Ставрополь: Изд-во СГМА, 2007. – 72 с.

Выбор фиксированной антигипертензивной комбинации в различных клинических ситуациях

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

Selection of fixed antihypertensive combination in different clinical situations

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

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: артериальная гипертензия, лечение, фиксированные комбинации

Резюме

Выбор фиксированной антигипертензивной комбинации в различных клинических ситуациях

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

Одним из центральных событий Европейского конгресса кардиологов 2018 г. стало принятие новой версии совместных Рекомендаций ESC/ESH по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Основными принципиальными изменениями стали введение новых целевых уровней артериального давления в зависимости от возраста и сопутствующей патологии и внедрение стратегии «одной таблетки», упрощение терапевтических алгоритмов. Введение новых целевых уровней артериального давления во многом обусловлено результатами крупного международного исследования SPRINT, показавшего, что у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском

Крючкова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Ицкова Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: itskova@mail.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Лутай Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Турна Эльвира Юсуфовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Костюкова Елена Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Жукова Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Котолупова Ольга Викторовна, аспирант 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: otyashumilo1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

при снижении систолического артериального давления до уровня менее 120 мм рт.ст. наблюдается достоверно более низкая частота сердечно-сосудистых событий и общей смертности, чем при использовании целевого уровня артериального, закрепленного в предшествующих рекомендациях.

Необходимость более жесткого контроля артериального давления и достижения более низких целевых уровней определила изменение и стратегии стартовой антигипертензивной терапии. Для большинства пациентов начальная терапия предусматривает использование двойной комбинации антигипертензивных препаратов. Монотерапия рассматривается только в двух клинических ситуациях: у пациентов с первой степенью артериальной гипертензии, имеющих низкий сердечно-сосудистый риск и у очень пожилых или ослабленных пациентов. Кроме того, сделан акцент на преимущественном использовании у большинства пациентов фиксированных антигипертензивных комбинаций, что способствует более эффективному контролю артериального давления и повышению приверженности больного к проводимой терапии.

Представлены ряд алгоритмов лечения различных категорий пациентов с АГ. При неосложненной АГ тактика ведения больного аналогична и тактике ведения пациента, имеющего поражение органов-мишеней, или сопутствующие сахарный диабет, церебро-васкулярные заболевания или заболевания периферических артерий. Для всех этих категорий необходимо на первом этапе лечения использование блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в комбинации с блокатором кальциевых каналов или диуретиком.

Определены особенности лечения пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек, где в том числе, могут быть использованы в начальной стратегии блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и петлевые диуретики. Отдельные алгоритмы лечения артериальной гипертензии у пациентов с ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью обозначают показания для применения антигипертензивных комбинация с включением бета-адреноблокаторов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, фиксированные комбинации.

Abstract

Selection of fixed antihypertensive combination in different clinical situations

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

One of the central events of the European Congress of Cardiology in 2018 was the adoption of a new version of the joint ESC / ESH Guidelines on the diagnosis and treatment of arterial hypertension. The main fundamental changes were the introduction of new target levels of blood pressure, depending on age and comorbidities and the introduction of the "one pill" strategy, the simplification of therapeutic algorithms. The introduction of new target blood pressure levels is largely due to the results of a large international study SPRINT. This study showed that patients with an increased cardiovascular risk while reducing systolic blood pressure to less than 120 mmHg. have a significantly lower incidence of cardiovascular events and total mortality than when using the target arterial level fixed in the previous recommendations.

The need for tighter blood pressure control and the achievement of lower target levels determined the change and strategies for starting antihypertensive therapy. For most patients, initial therapy involves the use of a double combination of antihypertensive drugs. Monotherapy is considered only in two clinical situations: in patients with the first degree of arterial hypertension who have a low cardiovascular risk and in very elderly or debilitated patients. In addition, emphasis has been placed on the preferential use of fixed antihypertensive combinations in most patients, which contributes to more effective control of blood pressure and increased adherence of the patient to therapy.

A number of treatment algorithms for different categories of patients with hypertension are presented. In case of uncomplicated hypertension the tactics of patient management are similar to the management tactics of a patient with target organ damage, or concomitant diabetes, cerebrovascular disease, or peripheral artery disease. For all these categories, it is necessary to use the renin-angiotensin-aldosterone system blocker in combination with a calcium channel blocker or diuretic in the first stage of treatment.

The features of treatment of patients with arterial hypertension and chronic kidney disease have been determined, where, inter alia, the renin-angiotensin-aldosterone system blockers and loop diuretics can be used in the initial strategy. Separate algorithms for the treatment of arterial hypertension in patients with coronary heart disease, atrial fibrillation and heart failure indicate the indications for the use of antihypertensive combination with the inclusion of beta-blockers.

Key words: arterial hypertension, treatment, fixed combinations.

Одним из центральных событий Европейского конгресса кардиологов 2018 г. стало принятие новой версии совместных Рекомендаций Европейской Ассоциации кардиологов (ESC) и Европейской Ассоциации гипертензии (ESH) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ). Основными принципиальными изменениями стали: введение новых целевых уровней АД в зависимости от возраста и сопутствующей патологии; внедрение стратегии «одной таблетки» для лечения АГ и упрощение терапевтических алгоритмов. Предпочтение у большинства пациентов должно быть отдано комбинациям блокатора РААС и блокатора кальциевых каналов (БКК) и/или тиазидного/тиазидоподобного диуретика (ТД). Бета-адреноблокаторы (БАБ) должны назначаться только в специфических клинических ситуациях. Кроме того, прослеживается уменьшение консерватизма в ведении пациентов пожилого и старческого возраста, у которых активность в снижении уровня артериального давления (АД) определяется когнитивными нарушениями и степенью «хрупкости» пациента. Один из основных акцентов сделан на усилении внимания к оценке приверженности пациентов лечению как основной причине недостаточного контроля АД [1].

Введение новых целевых уровней АД во многом обусловлено результатами крупного международного исследования SPRINT, показавшего, что у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском при снижении систолического артериального давления (САД) до уровня менее 120 мм рт.ст. наблюдается достоверно более низкая частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности, чем при использовании целевого уровня АД, закрепленного в предшествующих рекомендациях ESC/ESH 2013 г. (менее 140 мм рт.ст.). В связи с этим традиционный целевой уровень АД менее 140/90 мм рт.ст. в настоящее время рассматривается как первая цель в лечении всех пациентов с АГ. При условии хорошей переносимости начатого антигипертензивного лечения рекомендуется снижение АД до 120-130/80 мм рт.ст [2, 3].

Введен алгоритм определения индивидуального целевого уровня АД для каждого пациента, который определяется возрастом и характером ассоциированных клинических состояний. Для пациентов моложе 65 лет рекомендовано достижение 120 мм рт.ст., пожилым пациентам старше 65 лет и даже очень пожилым пациентам старше 80 лет при условии хорошей переносимости терапии САД может быть снижено до 130 мм рт.ст. При наличии у пациента ИБС, сахарного диабета целевые уровни не отличаются от возрастных. Такой же интенсивный контроль АД может быть рассмотрен и у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). При наличии хронической болезни почек (ХБП) пациентам любого возраста САД ниже 130 мм рт.ст не рекомендовано. Целевой уровень диастолического давления в диапазоне 70-79 мм рт.ст определен для всех пациентов.

Необходимость более жесткого контроля АД и достижения более низких целевых уровней определила изменение и стратегии стартовой антигипертензивной терапии. Для большинства пациентов с АГ начальная терапия предусматривает использование двойной комбинации антигипертензивных препаратов. Монотерапия рассматривается только в двух клинических ситуациях: у пациентов с первой степенью АГ, имеющих низкий сердечно-сосудистый риск и у очень пожилых (старше 80 лет) или ослабленных пациентов. Кроме того, сделан акцент на преимущественном использовании у большинства пациентов фиксированных антигипертензивных комбинаций, что способствует более эффективному контролю АД и повышению приверженности больного к проводимой терапии.

Представлены ряд алгоритмов лечения различных категорий пациентов с АГ. При неосложненной АГ тактика ведения больного аналогична и тактике ведения пациента, имеющего поражение органов-мишеней или сопутствующие сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания или заболевания периферических артерий. Для всех этих категорий необходимо на первом этапе лечения использование блокатора РААС – ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) в комбинации с БКК или ТД.

Причем, первой место в перечне вариантов начальной терапии занимает фиксированная комбинация одного из ИАПФ и БКК. Основанием для этого являются результаты исторического клинического исследования ASCOT, в котором впервые сравнили две разные стратегии именно комбинированной терапии. Данное исследование показало, что использование комбинации ИАПФ и БКК и комбинации БАБ и ТД приводит к одинаковому снижению АД, но при этом значительно различается по влиянию на прогноз. Исследование ASCOT было досрочно прекращено по этическим соображениям из-за явных преимуществ комбинации периндоприла и амлодипина, использование которой сопровождалось снижением сердечно-сосудистой смертности на 24%, заболеваний периферических сосудов на 35%, почечной недостаточности на 15%, частоты инсульта на 23% и новых случаев сахарного диабета на 30% [4]. В настоящее время выбор фиксированных комбинаций на основе различных ИАПФ и БКК амлодипина достаточно широк. Это и оригинальная фиксированная комбинация, которая была изучена в исследовании ASCOT периндоприл/амлодипин (Престанс), комбинация амлодипин/лизиноприл (Экватор), амлодипин/рампиприл (Эгипрес).

Равную позицию ИАПФ в последней версии европейских рекомендаций занимает начальная терапия на основе БРА. Основным преимуществом БРА перед ИАПФ является наименьшая вероятность побочных эффектов. Эти препараты также могут быть использованы в комбинации, преимущественно фиксированной, с БКК или ТД. Выбор таких фикси-

рованных комбинаций так же достаточно широк, это фиксированные комбинации амлодипин/валсартан (Эксфорж, Вамлосет) и различные БРА и гидрохлортиазид (Лозап плюс, Вальсакор Н).

Самое крупное исследование с использованием сартанов ONTARGET (150 000 пациенто-лет) позволило телмисартану зарегистрировать уникальное показание к использованию – снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний. В данном исследовании применение телмисартана у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска продемонстрировало сопоставимое влияние на прогноз с одним из наиболее изученных ИАПФ – рамиприлом [5]. Фиксированная комбинация телмисартан/амлодипин (Твинста) так же может быть рассмотрена как начальная стратегия лечения большинства пациентов с АГ.

Кроме начальной стратегии с использованием фиксированных комбинаций блокаторов РААС и БКК, в качестве стартовой терапии может быть использована и более традиционная комбинация ИАПФ или БРА и диуретика. При этом европейские эксперты в 2018 г. подчеркивают, что диуретики, такие как индапамид и хлорталидон в рандомизированных клинических исследованиях демонстрируют эффективное снижение АД и сердечно-сосудистых событий и могут рассматриваться в качестве основной стратегии лечения АГ. Кроме влияния на прогноз, индапамид и хлорталидон более эффективны, чем гидрохлортиазид при использовании в низких дозах, что позволяет минимизировать риск побочных явлений. Важным преимуществом индапамида и хлорталидона является и более длительное действие, по сравнению с гидрохлортиазидом. Уникальная доказательная база применения индапамида в исследованиях PROGRES у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, ADVANSE – самом крупном исследовании пациентов с сахарным диабетом, HYVET с наблюдением пациентов старше 80 лет позволяет рассматривать комбинированную терапию с включением индапамида, как эффективную и безопасную стратегию лечения АГ, благоприятно влияющую на сердечно-сосудистый прогноз [6,7,8]. Кроме оригинальной комбинации периндоприл/индапамид (Нолипрел) относительно недавно зарегистрирована фиксированная комбинация индапамид/лизиноприл (Диротон плюс).

Хлорталидон, достаточно давно используется в лечении АГ, фактически является родоначальником диуретической терапии у пациентов с АГ. Уже ставшие классическими исследования ALLHAT, SHEP, HDFP, MRFIT, доказали снижение сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистых событий при использовании хлорталидона, не только в сравнении с плацебо, но и с гидрохлортиазидом [9]. Этот эффективный препарат может быть использован в составе фиксированной комбинации азилсартан/хлорталидон (Эдарби Кло).

У пациентов, которые не достигают целевых уровней АД на одном из выше обсуждаемых вариан-

тов начальной терапии в виде двойной фиксированной комбинации рекомендуется переход на второй этап контроля АД. При этом попытка замены одной двойной комбинации антигипертензивных препаратов на другую рассматривается как нерациональная стратегия, как правило не сопровождающаяся достоверным увеличением антигипертензивного эффекта. В качестве рекомендованной стратегии на втором этапе рассматривается применение тройной, так же преимущественно фиксированной, комбинации антигипертензивных препаратов – одного из блокаторов РААС+ БКК+ ТД [1]. Примерами данных фиксированных комбинаций является периндоприл/индапамид/амлодипин (Трипликсам), амлодипин/индапамид/лизиноприл (Эквапресс).

В том случае, когда не удастся достигнуть контроля АД и на втором этапе, у пациента следует рассматривать АГ, как резистентную и добавить четвертый антигипертензивный агент. Стандартно им является спиронолактон, кроме него могут быть использованы другие диуретики, альфа-блокатор или БАБ [1].

Кроме этого центрального алгоритма лечения большинства категорий пациентов с АГ, в европейских рекомендациях 2018 г. приведены отдельные протоколы для некоторых особых категорий, требующих с учетом ассоциированных клинических состояний, индивидуализации стратегии ведения больного. Это отдельные алгоритмы ведения больных с АГ в сочетании с ИБС, ХБП, Фибрилляцией предсердий (ФП), сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СН-нФВ).

Алгоритм ведения больных с АГ в сочетании с ХБП во многом аналогичен алгоритму, предложенному для большинства больных АГ. Основным отличием является введение в перечень рекомендованных диуретиков на начальном этапе лечения петлевого диуретика. Четко обозначены показания для стандартных ТД – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30 мл/мин/1,72м² и более. При снижении СКФ менее 30 мл/мин/1,72м² в лечении может быть использован только петлевой диуретик [1]. Препаратом выбора из класса петлевых диуретиков с учетом риска побочных явлений и влияния на прогноз является торасемид в ежедневной дозе 2,5-5 мг, реже 10 мг. Фиксированная антигипертензивная комбинация блокатора РААС и торасемида в настоящее время отсутствует.

Особенностями алгоритма ведения больных с сочетанием АГ и ИБС является приоритетное использование в качестве начальной терапии фиксированной комбинации ИАПФ и БАБ, с учетом возможного дополнительного влияния обоих классов препаратов на прогноз больного с ИБС и антиишемических эффектов, в том числе контроля ЧСС, при использовании БАБ. Примером такой комбинации является препарат биспролол/периндоприл (Престилон). В качестве терапии первой линии могут быть использованы и обсуждаемые ранее фиксированные ком-

Литература

бинации ИАПФ и БКК, где антиишемические эффекты обеспечиваются амлодипином. У больных с АГ и ИБС могут быть так же использованы комбинации БРА и БАБ или БКК. У пациентов, имеющих абсолютные противопоказания к применению блокаторов РААС, могут быть рассмотрены комбинации БКК и ТД (амлодипин/индапамид (Арифам)), БКК и БАБ (бисопролол/амлодипин (Конкор АМ, Бисопролол АМ)), БАБ и диуретика. На втором этапе также рекомендована тройная комбинация антигипертензивных препаратов. Еще одним важным акцентом алгоритма ведения больных с сочетанием АГ и ИБС является рекомендация начала стандартной антигипертензивной терапии уже на уровне высокого нормального АД [1].

Особенностями алгоритма ведения больных с сочетанием АГ и ФП является также приоритетное использование ИАПФ и БАБ или недигидропиридинового БКК, как препаратов, решающих задачу контроля ЧСС. Вместо ИАПФ также может быть использован БРА, при наличии противопоказаний к этим классам препаратов возможна комбинация БАБ и дигидропиридинового БКК. На втором этапе к выбранной стратегии первой линии рекомендуется добавить диуретик. В этом алгоритме нет акцента на приоритетное использование фиксированных комбинаций, как на первом, так и на втором этапах. Наличие АГ является фактором риска инсульта у больных с ФП, в связи с чем, таким пациентам показаны оральные антикоагулянты [1].

Алгоритм ведения больных с сочетанием АГ и СН-нФВ опирается на рекомендации по ведению больных с сердечной недостаточностью и использование групп препаратов, улучшающих выживаемость больных с СН-нФВ [10]. В этом алгоритме также не звучит рекомендация по использованию антигипертензивной терапии в составе одной таблетки. Это единственная клиническая ситуация, где рекомендовано на начальном этапе применение тройной терапии – ИАПФ+ БАБ+ диуретика. У этих пациентов ИАПФ может быть заменен на БРА только при непереносимости. Стандартный ТД, в зависимости от выраженности отека, может быть заменен на петлевой. Особенностью второго шага лечения АГ у больных с СН-нФВ является присоединение антагониста минералокортикоидных рецепторов.

Создание отдельных алгоритмов для различных клинических ситуаций имеет огромное практическое значение, т.к. предложение нескольких вариантов наиболее целесообразных стратегий ведения пациента позволяет индивидуализировать терапию АГ и добиться наибольшей эффективности.

1. 2018 ESC/EAS Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (33): 3021-3104.
2. 2013 ESC/EAS Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013; 31 (7):1281-1357
3. The SPRINT Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2103-2116. *Journal of Hypertension.* 2013; 31 (7):1281-1357.
4. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906
5. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008; 358:1547-1559.
6. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001; 358: 1033-1041.
7. Patel A., ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-840.
8. Bulpitt C. The Hypertension in the very Elderly Trial (HYVET). Rational, methodology and comparison with previous trials. *Drugs Aging.* 1994; 5: 171-83.
9. Бакашвили Г.Н. Новая фиксированная комбинация для лечения гипертонии. *РМЖ.* 2015;27: 1604-1607.
10. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC). *Российский кардиологический журнал* 2017; 1 (141): 7-81.

Особенности бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных

А.А. Бозоян, Л.В. Пузырева

Features of bacterial pneumonia at HIV-positive people

A.A. Bозoyan, L.V. Puzyreva

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Омск

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, бактериальная пневмония, антиретровирусная терапия, летальность

Резюме

Особенности бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных

А.А. Бозоян, Л.В. Пузырева

Заболевания органов дыхания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, среди них пневмонии занимают лидирующее место. Проблема пневмоний всегда представляла большой научный и практический интерес. В последнее время она привлекает к себе еще большее внимание, в связи с широким распространением острой респираторной вирусной инфекции, гриппа и приобретенных иммунодефицитных состояний, которые способствуют росту удельного веса пневмоний в общей заболеваемости населения.

В этой статье проведен анализ нескольких наблюдений, где исследуются механизмы возникновения и развития бактериальной пневмонии у людей, зараженных ВИЧ-инфекцией. Описываются факторы риска развития инфекционных осложнений у людей с иммунодефицитом и механизмы их развития, методы профилактики возникновения бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных. Данная тема актуальна в настоящее время, так как, не смотря на успехи в медицине, распространенность ВИЧ-инфекции неуклонно растёт. И, хотя в настоящее время имеется активная антиретровирусная терапия, инфекционные осложнения остаются главными причинами смерти ВИЧ-инфицированных больных.

Этиология бактериальных пневмоний у ВИЧ-инфицированных зависит от уровня иммунодефицита, сопутствующей патологии, наличия вредных привычек. Вероятность развития бактериальной пневмонии значительно возрастает при уровне CD4+ < 200 клеток/мкл и определения РНК ВИЧ в крови 1000 копий/мл и более. При употреблении конопли, инъекционных форм наркотиков, вдыхании кокаина риск развития бактериальных пневмоний увеличивается в десятки раз.

Знания о бактериальных пневмониях у ВИЧ-инфицированных пациентов помогут врачам общей лечебной сети раньше диагностировать заболевания органов дыхания, что будет влиять на снижение летальности у лиц, живущих с ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, бактериальная пневмония, антиретровирусная терапия, летальность

Abstract

Features of bacterial pneumonia at HIV-positive people

A.A. Bozoyan, L.V. Puzyreva

Diseases of respiratory organs are one of basic reasons of incidence and mortality around the world, among them pneumonia takes a leading place. The problem of pneumonia was always of great scientific and practical interest. Recently it draws a bigger attention to itself, in connection with wide spread of an acute respiratory viral infection, flu and immunodeficiency states which promote growth of specific weight of pneumonia in the general incidence of the population.

In this article the analysis of several observations where the origins and development of bacterial pneumonia in the people infected with HIV infection are investigated is carried out. Risk factors of development of infectious complications in people with an immunodeficiency and mechanisms of their development, methods of prevention of developing of bacterial pneumonia at HIV-positive people are described. This subject is relevant now as, despite achievements in medicine, the prevalence of HIV infection steadily grows. And, though there is an active antiretroviral therapy now, infectious complications remain the main causes of death of HIV-positive patients.

The etiology of bacterial pneumonia at HIV-positive people depends on the level of an immunodeficiency, the accompanying pathology, existence of addictions. Probability of development of bacterial pneumonia considerably increases at CD4 level <200 cells / mkl and definitions of HIV RNA in blood of 1000 copies/ml and more. At the use of hemp, injection forms of drugs, cocaine inhalation the risk of development of bacterial pneumonia increases in tens of times.

Knowledge of bacterial pneumonia will help doctors of the general medical network to diagnose for HIV-positive patients diseases of respiratory organs earlier that will influence decrease in lethality at the persons living with HIV.

Keywords: HIV infection, bacterial pneumonia, antiretroviral therapy.

Введение

Заболевания, ассоциированные со СПИДом, унесли жизни около 25 миллионов людей к 2006 г. К концу 2009 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией составила 33,3 миллиона во всем мире. Неуклонно возрастает заболеваемость ВИЧ-инфекцией, но смертность постепенно снижается в связи с внедрением антиретровирусной терапии (АРТ). Количество смертей, связанных со СПИДом, снизилось во всём мире после появления АРТ в 1996 г. Однако, увеличилось количество сопутствующих заболеваний, которые ухудшают состояние ВИЧ-инфицированных лиц [1].

ВИЧ-инфицированные пациенты состоят в группе повышенного риска развития бактериальной пневмонии, независимо от уровня CD4+ и вирусной нагрузки [2]. Это связано с действием самого вируса на организм, способностью вызывать иммунодефицитное состояние [3].

Заболеваемость бактериальной пневмонией у ВИЧ-инфицированных в 10-25 раз выше, чем у здоровых людей [4]. Бактериальная пневмония является одной из главных причин смертности ВИЧ-инфицированных, несмотря на активную АРТ [5, 6].

Пневмония является четвёртой причиной смертности во всём мире (после инсультов, ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни лёгких).

Основная часть

В развитых странах бактериальная пневмония преобладает над пневмоцистной [6]. АРТ не исключает риск развития пневмонии [6], так как увеличивается количество неинфекционных лёгочных заболеваний, например, хроническая обструктивная болезнь лёгких [7]. Имеется ряд механизмов, нарушающих местный иммунитет и приводящих к развитию лёгочных инфекций: вирус иммунодефицита напрямую поражает иммунные клетки, нарушаются секреторная и цитокиновая функции иммунных клеток, в результате чего развивается воспаление в лёгких и присоединение вторичной инфекции. Для защиты лёгких имеется механический барьер, суть которого состоит в том, что в волосках, находящихся в носовых ходах, задерживается часть микроорганизмов, таким образом, воздух "фильтруется". Ещё одним механизмом защиты лёгких является разветвление бронхов, которые, в свою очередь, покрыты реснитчатым эпителием. Реснички "смаывают" чужеродные агенты, которые затем отхаркиваются или проглатываются. Вторым механизмом защиты лёгких является секрет, вырабатываемый эпителием дыхательных путей. В этой слизи содержатся защитные молекулы, выделяемые иммунными клетками [1]. ВИЧ-инфекция стимулирует воспалительные изменения в лёгких и оксидативный стресс, что снижает иммунную активность в лёгких и создаёт благоприятные условия для развития инфекции в

лёгочной ткани [8]. При воспалении к очагу бактериальной инфекции мигрируют в первую очередь белые кровяные клетки – нейтрофилы, они начинают бороться с микробами, а также активируют моноциты, дендритные клетки и лимфоциты. Ещё одна функция нейтрофилов – ограничение воспалительного процесса, то есть предотвращение распространения инфекции [9].

Вирус иммунодефицита вызывает изменения состава микрофлоры, изменяется иммунная регуляция лёгких и других органов, которые могут косвенно влиять на их иммунную реакцию. Вирус направляется в лимфоидную ткань кишечника, которая содержит огромное количество CD4+ Т-клеток в организме, снижение количества этих клеток приводит к тому, что микробные клетки проникают в организм. Слизистая оболочка кишечника и лёгких совместно участвуют в иммунном ответе. Они действуют перекрёстно, при возникновении воспаления в кишечнике слизистая лёгких вырабатывает провоспалительные цитокины и, наоборот, респираторные инфекции способны изменять состав микрофлоры в кишечнике. В результате возникают локальное и системное воспаление. Такое перекрёстное взаимодействие лимфоидной ткани бронхов и кишечника обусловлено тем, что в подслизистой оболочке бронхов располагается бронхо-ассоциированная лимфоидная ткань, аналогичная лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником [2].

ВИЧ-инфицированные имеют более высокие риски развития заболеваний полости рта, так как у них возникает дисбиоз микрофлоры в полости рта. Имеются данные о том, что у людей, получающих АРТ, в верхних дыхательных путях находится *Streptococcus* и *Rothia*. В нижних дыхательных путях состав флоры другой: *Tropheryma whippelii*, которая вызывает болезнь Уиппла (у ВИЧ-неинфицированных она имеется в нижних дыхательных путях в небольшом количестве), количество этих бактерий снижается при проведении АРТ. У здоровых людей в верхних дыхательных путях наиболее распространены *Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Rothia* (по сравнению с нижними дыхательными путями), а в группе людей, получающих АРТ, в верхних дыхательных путях *Rothia*, *Veillonella* и *Granulicatella* были более распространены, чем в нижних дыхательных путях.

Twigg и соавторы провели исследование среди ВИЧ-инфицированных и здоровых людей и выяснили, что до начала лечения содержание CD4+ клеток составляло 280 клеток/мкл, а через 3 года АРТ уровень CD4+ повысился до 375 клеток/мкл [10].

Исследования показывают, что АРТ изменяет микробиом в дыхательных путях и частично нормализует состав флоры [2]. Раннее начало АРТ у людей с исходно высоким уровнем CD4+ клеток снижает риск развития тяжёлых бактериальных инфекций на 61% [9].

Вероятность развития бактериальной пневмонии значительно возрастает при уровне CD4+ < 200

клеток/мкл. Установлено, что у больных с ВИЧ-инфекцией и пневмонией, РНК ВИЧ в крови составляет 1000 копий/мл и более [3].

Количество бактерий у ВИЧ-инфицированных больше в нижних дыхательных путях, чем в верхних дыхательных путях [2]. Острая пневмония у ВИЧ-инфицированных чаще вызывается пневмококком [11].

Исследования, проведённые в странах Африки, показали, что наиболее частой причиной смерти ВИЧ-инфицированных является бактериальная пневмония, причём, наиболее частым возбудителем является *Streptococcus pneumoniae*. К 2003 году заболеваемость пневмонией возросла, но с распространением АРТ отмечается её снижение, вероятно, связанное с профилактическим приёмом ко-тримоксазола [12].

В Африке ВИЧ-инфицированные погибают от пневмонии чаще, чем в развитых странах. Другие исследования, проведённые в Уганде, показали, что чаще всего пневмония вызывается синегнойной палочкой, а в развитых странах наиболее распространённые возбудители – стрептококк [7], пневмококк и гемофильная палочка [13].

Исследования в Южной Америке показали, что у ВИЧ-инфицированных в носоглотке имеется колонизация пневмококка. При аспирации содержимого носоглотки пневмококк проникает в нижние дыхательные пути и вызывает воспаление. Установлена связь с плотностью колонизации носоглотки и тяжестью течения инфекции [11].

Стрептококковая пневмония чаще возникает при внутривенном введении наркотиков. Стафилококк и синегнойная палочка вызывают внутрибольничную пневмонию у ВИЧ-инфицированных. Однако распространённость инфицирования синегнойной палочкой резко снизилась в результате широкого применения АРТ [4].

В исследованиях в госпитале Джонса Хопкинса было выявлено, что включение ингибиторов протеаз в АРТ привело к значительному снижению заболеваемости бактериальной пневмонией среди ВИЧ-инфицированных (так, в 1993 г. заболеваемость пневмонией достигала 22,7 случаев из 100, а в 1997 г. – снизилась до 9,1 случаев из 100). АРТ не только повышает содержание CD4+ в организме, но и снижает вирусную нагрузку [7]. В исследованиях J. O'Connor и его коллег было выявлено, что среди 48 человек, у которых была выявлена бактериальная пневмония, 14 человек – это люди, немедленно начавшие АРТ, а у 34 пациента было отсроченное начало терапии. Риск развития бактериальных инфекций у ВИЧ-инфицированных людей значительно снижается при ранней АРТ с высоким титром CD4+, это объясняется именно индуцированным повышением CD4+, а не нейтрофилов [9], также репликация ВИЧ-1 снижается при получении комбинированной АРТ [14].

Клиническая картина бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных не отличается от неинфи-

цированных людей, однако инфекция развивается намного быстрее и чаще возникает бактериемия. У больных ВИЧ-инфекцией выше вероятность развития двусторонней пневмонии [4].

Некоторые исследования показали, что среди ВИЧ-инфицированных более подвержены развитию бактериальной пневмонии женщины, люди, инфицированные при употреблении инъекционных форм наркотиков, больные, употребляющие коноплю [3]. Инфекции нижних дыхательных путей возникают чаще у больных ВИЧ, употребляющих кокаин любым способом. Кокаин подавляет активность альвеолярных макрофагов и продукцию цитокинов, что приводит к подавлению иммунного ответа. Доказано, что кокаин увеличивает репликацию вируса иммунодефицита, что также повышает риск развития пневмонии [5]. Курение способствует колонизации бактерий в верхних дыхательных путях, нарушая мукоцилиарный клиренс. Также, курение ухудшает ответ на АРТ, что повышает риск развития пневмонии [2]. Одна выкуренная сигарета повышает риск развития бактериальной пневмонии на 3%. Имеются данные о том, что люди, в прошлом бывшие курильщики, имеют более высокий риск развития пневмонии по сравнению с людьми, никогда не курящими. У курильщиков уровень ИЛ-1 β и ФНО- α и фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов снижены [15]. Хроническая обструктивная болезнь редко возникает у людей с низким уровнем РНК вируса дефицита человека [16]. Риск развития бактериальной пневмонии значительно снижается при отказе от курения, вне зависимости от уровня иммунодефицита. Это объясняется тем, что при длительном курении в лёгких развивается воспаление, о чём свидетельствуют изменение количества и соотношения CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ лимфоцитов. Среди больных ВИЧ инфекцией наиболее подвержены возникновению бактериальной пневмонии инъекционные наркоманы, курильщики, алкоголики и люди со значительным снижением содержания CD4 $^{+}$. Курение влияет на риск развития пневмонии, так как у курильщиков снижено количество клеток Клара, которые защищают эпителий бронхиол [17].

Также в исследованиях J. O'Connor было обнаружено, что риск развития бактериальной пневмонией среди ВИЧ-инфицированных выше у людей с ожирением, но сниженная масса тела не снижает риск развития бактериальной пневмонии [9].

У всех ВИЧ-инфицированных с бактериальной пневмонией повышен прокальцитонин (>0.1 мкг/л), а при развитии туберкулёза прокальцитонин не всегда повышается, что может помочь в дифференциальной диагностике этих нозологий. В исследованиях, где сравнивались бактериальная пневмония и пневмоцистная, было отмечено, что именно при развитии бактериальной пневмонии наиболее высокие цифры С-реактивного белка и прокальцитонина [18].

Для людей с иммунодефицитом в качестве профилактики пневмонии эффективна вакцинация

пневмококковой вакциной и вакцинация против вируса гриппа (ежегодно).

Заключение

До настоящего времени ВИЧ-инфекция является огромной проблемой в современном мире, несмотря на широкое применение АРТ. Возникают существенные сдвиги в иммунной системе, которые приводят к развитию инфекционных осложнений, так как организм таких больных уязвим по отношению к микробам. Алкоголизм, наркомания, курение ещё больше отягощают течение инфекционных осложнений ВИЧ-инфекции, и это является дополнительным фактором развития и прогрессирования инфекционных осложнений вплоть до летального исхода.

Литература

1. Charles T. P., Shellito J. E. HIV Infection and Host Defense in the Lungs // *Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2016. – № 37(2). – P. 147–156. doi: [10.1055/s-0036-1572553].
2. Lawani M. B., Morris A. The respiratory microbiome of HIV-infected individuals // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2016. – № 14(8). – P. 719–729. doi: [10.1080/14787210.2016.1206469].
3. Bénard A., Mercie P., Alioum A. et al. Bacterial Pneumonia among HIV-Infected Patients: Decreased Risk After Tobacco Smoking Cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2007 // *PLoS One*. – 2010. – 5(1). doi: [10.1371/journal.pone.0008896].
4. Chou S. H., Prabhu S. J., Crothers K. et al. Thoracic Diseases Associated with HIV Infection in the Era of Antiretroviral Therapy: Clinical and Imaging Findings // *Radiographics*. – 2014. – № 34(4). – P. 895–911. doi: [10.1148/rq.344130115].
5. Lamas C. C., Coelho L. E., Grinszejn Beatriz J. et al. Community-acquired lower respiratory tract infections in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: predictors in a contemporary cohort study // *Infection*. – 2017. – № 45(6). – P. 801–809. doi: [10.1007/s15010-017-1041-0].
6. Pett S., Carey C., Lin E. et al. Predictors of bacterial pneumonia in the Evaluation of Subcutaneous Interleukin-2 in a Randomized International Trial (ESPRIT) // *HIV Medicine*. – 2012. – № 12(4). – P. 219–227. doi: [10.1111/j.1468-1293.2010.00875.x].
7. Segal L. N., Methé B. A., Nolan A. et al. HIV-1 and Bacterial Pneumonia in the Era of Antiretroviral Therapy // *American Thoracic Society*. – 2011. – № 8(3). – P. 282–287. doi: [10.1513/pats.201006-044WR].
8. Cribbs S. K., Uppal K., Li S. et al. Correlation of the lung microbiota with metabolic profiles in bronchoalveolar lavage fluid in HIV infection // *BioMed Central*. – 2016. – № 4. – P. 3. doi: [10.1186/s40168-016-0147-4].
9. O'Connor J., Wood R., Wilkin A. et al. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per μ L: secondary outcome results from a randomised controlled trial // *Lancet HIV*. – 2017. – № 4(3). doi: [10.1016/S2352-3018(16)30216-8].
10. Twigg H.L., Spain B.A., Soliman D.M. et al. Impaired IgG production in the lungs of HIV-infected individuals // *Cell Immunol*. – 1996. – № 170. – P. 127–133.
11. Albrich W. C., Madhi S.A., Adrian P.V. et al. Pneumococcal colonization density: a new marker for disease severity in HIV-infected adults with pneumonia // *BMJ Open*. – 2014. – № 4(8). doi: [10.1136/bmjopen-2014-005953].
12. Rubaihayo J., Tumwesigye N. M., Konde-Lule J. Trends in prevalence of diarrhoea, Kaposi's sarcoma, bacterial pneumonia, malaria and geohelminths among HIV positive individuals in Uganda // *AIDS Research and Therapy*. – 2015. – № 12. – P. 20. doi: [10.1186/s12981-015-0060-0].
13. Godet C., Beraud G., Cadranet J. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients (excluding mycobacterial infection) // *Revue des Maladies Respiratoires*. – 2012. – № 29(8). – P. 1058–66. doi: 10.1016/j.rmr.2012.06.003.
14. Cohen M.S., Ying Q. C., Marybeth McC. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – 365(6). – P. 493–505. doi: [10.1056/NEJMoa1105243].
15. De P., Farley A., Lindson N. et al. Systematic review and meta-analysis:

influence of smoking cessation on incidence of pneumonia in HIV // *BMC Med.* — 2013. — № 11. — P. 15. doi: [10.1186/1741-7015-11-15].

16. Gingo M. R., Morris A. *Pathogenesis of HIV and the Lung* // *Current HIV/AIDS Reports.* — 2013. — № 10(1). — P. 42–50. doi: [10.1007/s11904-012-0140-x].

17. Bjerke S. M., Baker J. V., Emery S. *et al. Biomarkers and Bacterial Pneumonia Risk in Patients with Treated HIV Infection: A Case-Control Study* // *PLoS One.* — 2013. — № 8(2). doi: [10.1371/journal.

pone.0056249].

18. Mendelson F., Griesel R., Tiffin N. *et al. C-reactive protein and procalcitonin to discriminate between tuberculosis, Pneumocystis jirovecii pneumonia, and bacterial pneumonia in HIV-infected inpatients meeting WHO criteria for seriously ill: a prospective cohort study* // *BioMed Central.* — 2018. — № 18. — P. 399. doi: [10.1186/s12879-018-3303-6].

Сравнительный анализ эффективности применения гигиенических средств у подростков с детским церебральным параличом

Л.Х. Дурягина, В.П. Седых, Л.А. Дегтярева, М.В. Манухина, Н.Р. Сулейманова

Comparative analysis of the effectiveness of the use of hygiene products in adolescents with cerebral palsy

L.Kh. Duryagina, V.P. Sedykh, L.A. Degtyareva, M.V. Manukhina, N.R. Suleymanova

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

Ключевые слова: гигиена полости рта, детский церебральный паралич, подростки.

Резюме

Сравнительный анализ эффективности применения гигиенических средств у подростков с детским церебральным параличом

Л.Х. Дурягина, В.П. Седых, Л.А. Дегтярева, М.В. Манухина, Н.Р. Сулейманова

В статье приведены результаты обследования 90 подростков со спастической диплегией детского церебрального паралича (ДЦП) в возрасте от 11 до 17 лет. У больных детским церебральным параличом двигательные нарушения чаще всего представлены параличами, тетра- и параспинальными мускулатуры, гиперкинезами рук и дистоническими явлениями, судорогами и контрактурами суставов, что приводит к ухудшению гигиенического состояния полости рта и возникновению стоматологических заболеваний.

Стоматологическая патология выявлена у 82,2% обследованных: у 65% подростков обнаружили заболевания тканей пародонта, у 25% – кариозные и некариозные поражения твердых тканей зубов, а изменения слизистой оболочки полости рта – у 10% обследованных.

Неудовлетворительное состояние гигиены полости рта отмечено у 89% подростков с ДЦП. У 48 подростков со спастической диплегией ДЦП обнаружили патологию тканей пародонта. Используя

Дурягина Лариса Хамидуловна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: terstom-ua@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Седых Виталина Павловна – ассистент кафедры терапевтической стоматологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: terstom-ua@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Дегтярева Людмила Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: terstom-ua@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Манухина Марина Владимировна – студентка 5-го 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: terstom-ua@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Сулейманова Нилюфер Роллановна – студентка 5-го 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: terstom-ua@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

параклинические индексы (GI, SBI, PMA, PI), у 3 подростков (6,25%) диагностировали хронический генерализованный пародонтит легкой и средней степени тяжести, у 15 обследуемых (31,25%) – гипертрофический гингивит, а у 30 подростков (62,5%) – катаральный гингивит.

После проведенного обследования и обучения стандартной методике гигиены полости рта подростки без учета пола были разделены на 2 группы.

Для I группы был подобран набор, состоящий из классической зубной щётки «R.O.C.S» средней степени жёсткости и зубной пасты «R.O.C.S. Teens».

Подростки II группы использовали классическую зубную щётку «R.O.C.S» средней степени жёсткости, зубную пасту «R.O.C.S. Teens» и ополаскиватель «АсептаФреш».

После применения предложенного нами комплекса профилактических мероприятий, включающих классическую зубную щётку «R.O.C.S», зубную пасту «R.O.C.S. Teens» и ополаскиватель «Асепта Фреш», выявлено снижение показателей индекса ОНI-S ($1,05 \pm 0,14$), десневого индекса GI ($1,35 \pm 0,18$), индекса кровоточивости SBI ($1,15 \pm 0,17$), пародонтального индекса PI ($0,61 \pm 0,09$) и индекса PMA ($19,8 \pm 5,9$) %.

Полученные данные позволяют рекомендовать данный комплекс профилактических мероприятий подросткам с ДЦП для эффективной адаптации к повседневным условиям жизни.

Ключевые слова: гигиена полости рта, детский церебральный паралич, подростки.

Abstract

Comparative analysis of the effectiveness of the use of hygiene products in adolescents with cerebral palsy

L.Kh. Duryagina, V.P. Sedykh, L.A. Degtyareva, M.V. Manukhina, N.R. Suleymanova

In our article we show results of examine 90 teenagers with spastic diplegia form of cerebral palsy in the age from 11 to 17. Children with cerebral palsy have movement disorders such as tetraparesis and paraparesis of muscles, hand's hyperkinesia and dystonic symptoms, convulsions and contractures in joints. It inflicts worsening of hygiene of oral cavity and appearing dental diseases. Dental pathology was revealed in 82,2% of teenagers: 65% of teenagers had periodontal diseases, 25%-carious and non-cariious decays of solid teeth tissues and 10% of oral mucosa diseases. Unsatisfactory condition of oral cavity was revealed in 89% of teenagers with cerebral palsy.

48 teenagers with spastic diplegia of cerebral palsy have pathology of parodontal tissues. While using paraclinical indexes (GI, SBI, PMA, PI), 3 (6.25%) teenagers had chronic generalized parodontitis slightly and moderately forms, 15 (31,25%) teenagers had hypertrophic gingivitis, 30 (62,5%) had catarrhal form of gingivitis. After the survey and training of the standard method of oral hygiene, adolescents without gender were divided into 2 groups.

For the first group we chose classic toothbrush (medium) R. O. C. S. and toothpaste R. O. C. S. For the second group we used classic toothbrush (medium) R. O. C. S., toothpaste R. O. C. S. and rinse «Asepta Fresh».

After using such preventive measures indicator of hygienic indexes decreased: ОНI – S ($1,05 \pm 0,14$), GI ($1,35 \pm 0,18$), SBI ($1,15 \pm 0,17$), PI ($0,61 \pm 0,09$), PMA ($19,8 \pm 5,9$) %. That's why we can recommend this complex of preventive measures for teenagers with cerebral palsy for effective adaptation to daily hygienic procedures.

Key words: oral hygiene, cerebral palsy, adolescents.

У больных детским церебральным параличом (ДЦП) двигательные нарушения представлены параличами, тетра- и парапарезами мускулатуры, гиперкинезами рук и дистоническими явлениями, судорогами и контрактурами суставов. Речь таких больных затруднена, так как мышцы, выполняющие жевательную и речевую функции, у них практически всегда поражены. Имеются проблемы с контролем слюноотечения, поэтому частицы пищи застревают между зубами, что приводит к ухудшению гигиенического состояния полости рта и возникновению стоматологических заболеваний [1, 2].

По данным Герды Юн (1987), подросткам при расстройстве движений с ограничением двигательных функций и повышением тонуса мышц иногда присущ атетоз. Он характеризуется медленными, червеобразными, вычурными движениями в дистальных отделах конечностей (в кистях и стопах). В мимике лица может наблюдаться выпячивание губ, перекашивание рта, гримасничанье, прищелкивание языком – все это еще больше усугубляет и ограничивает возможности самообслуживания подростков и приводит к снижению эффективности гигиены полости рта [3, 4].

Ежедневное использование традиционной тех-

ники чистки зубов с применением стандартных гигиенических средств имеет ключевое значение в осуществлении контроля образования зубного налета, но для повышения эффективности гигиены полости рта у пациентов с ДЦП необходимо применение комплексного подхода к профилактике и лечению стоматологических заболеваний [5].

Изучение особенностей клинического течения стоматологических заболеваний, проведение комплексного анализа факторов риска развития кариеса зубов, зубочелюстных аномалий, заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта у подростков с различными формами церебрального паралича остаются актуальными в практике врача-стоматолога. Образование бактериального налета на труднодоступных участках поверхности зубов и неудовлетворительная гигиена полости рта являются предпосылкой к возникновению воспалительных заболеваний пародонта и твердых тканей зуба у пациентов с ДЦП, что обуславливает необходимость использования более эффективных методов профилактики заболеваний зубов и пародонта [6, 7, 8].

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось определение эффективности применения различных гигиенических средств у подростков с детским церебральным параличом.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 90 подростков с наиболее часто встречаемой формой ДЦП (спастическая диплегия) в возрасте от 11 до 17 лет, проходивших санаторно-курортное лечение в ГУП РК «Санаторий Родина» г. Евпатории в 2017-2018 гг.

Обследование проводили по общепринятой методике, согласно которой тщательно выясняли анамнез болезни, жизни. Выясняли жалобы, проводили внешний осмотр, а также осмотр полости рта, при котором определяли состояние зубных рядов, тканей пародонта, слизистой оболочки полости рта. Гигиеническое состояние полости рта оценивали с помощью гигиенического индекса Грина-Вермиллиона (OHI -S) (Green J.C., Vermilion J.R., 1960) [9].

Оценку состояния тканей пародонта проводили с помощью параклинических индексов (GI, SBI, PMA, PI). С помощью десневого индекса Силнесс – Лоу (GI) (J.Silnes, Loe, 1963) определяли степень тяжести гингивита. Кровоточивость десны оценивали с помощью индекса Мюлемана-Коуэла (SBI) (H.R. Muhlemann, A.S. Mazor, 1958). Степень воспаления десны определяли с помощью индекса PMA (Parma, 1960). Для изучения интенсивности поражения тканей пародонта использовали пародонтальный индекс Рассела (PI) (A.L. Russel, 1956) [9].

В результате исследования стоматологическая

патология была выявлена у 74 (82,2%) обследованных. Так, у 5 подростков (7%) выявили некариозные поражения твердых тканей зубов, у 13 (18%) – кариес зубов, заболевания тканей пародонта обнаружили у 48 подростков (65%), а изменения слизистой оболочки полости рта (СОПР) – у 8 (10%) обследованных (рис.1).

Таким образом, у 48 подростков со спастической диплегией ДЦП обнаружили патологию тканей пародонта. Используя параклинические индексы, у 3 подростков (6,25%) диагностировали хронический генерализованный пародонтит легкой и средней степени тяжести, у 15 обследуемых (31,25%) – гипертрофический гингивит, а у 30 подростков (62,5%) – катаральный гингивит (рис. 2).

Предложенная комплексная методика проведения гигиенического ухода за полостью рта у подростков с ДЦП предполагает использование классической зубной щетки «R.O.C.S» средней степени жесткости, зубной пасты «R.O.C.S. Teens» и ополаскивателя «Асепта Фреш».

Материал и форма щетинок классической зубной щетки «R.O.C.S» средней степени жесткости повышают качество чистки зубов, проникая в труднодоступные участки зубного ряда и не повреждая ткани пародонта. Зубная паста «R.O.C.S. Teens» обладает кариесстатическим действием, поддерживает динамическое равновесие состава эмали, обеспечивает защиту тканей пародонта. В состав ополаскивателя для полости рта «Асепта Фреш» входят: экстракт ромашки, экстракт шалфея, экстракт гаммелиса, повидон, калия цитрат, ароматизаторы, ксилит, глицерин натрия бензоат, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, тетракалия пирофосфат, имидазолидинил, мочевины, вода. Препарат обладает противомикробным, противовоспалительным и кариесстатическим действием, предотвращает кровоточивость, а также понижает чувствительность зубов.

После проведенного нами обследования и обучения стандартной методике гигиены полости рта подростки без учета пола были разделены на 2 группы по 45 человек.

Для I группы был подобран набор, состоящий из классической зубной щетки «R.O.C.S» средней степени жесткости и зубной пасты «R.O.C.S. Teens».

Подростки II группы использовали классическую зубную щетку «R.O.C.S» средней степени жесткости, зубную пасту «R.O.C.S. Teens» и ополаскиватель «АсептаФреш».

Данные, полученные во время клинического обследования больных, были введены в компьютерную программу Excel (Microsoft) и подвергнуты статистическому анализу с использованием пакета прикладных программ Statistica.

Результаты обработаны с помощью параметрического критерия Стьюдента (t) [10].

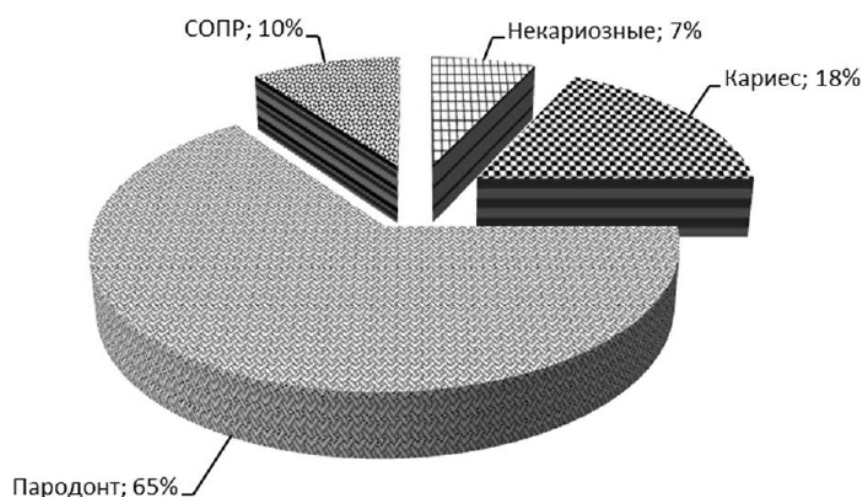


Рис. 1. Распространенность выявленной стоматологической патологии у подростков с ДЦП

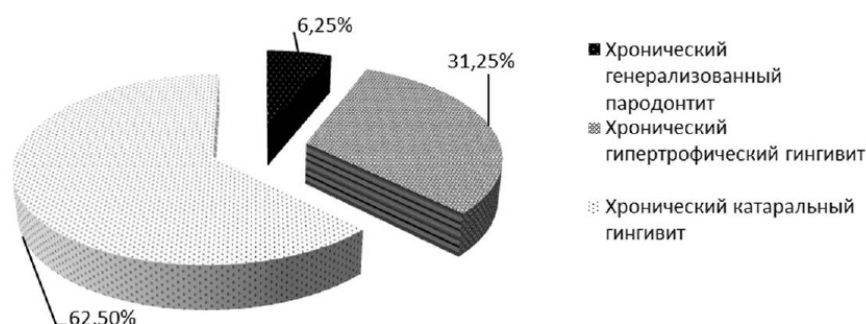


Рис. 2. Распространенность заболеваний пародонта у подростков с ДЦП

Результаты исследования и их обсуждение

При первичном обследовании пациенты обеих групп жаловались на неприятный запах изо рта (у 90% подростков), кровоточивость десен при чистке зубов и при приеме твердой пищи (у 60%), изменение цвета десны отмечали 35% обследованных, наличие зубного налета – 79%, наличие зубного камня – 45%. Уровень гигиены полости рта у большинства больных (89%) оценивался как неудовлетворительный.

Повторное обследование было проведено через 24 дня.

В процессе анализа значений гигиенического индекса ОНI-S было установлено, что у подростков I группы индекс ОНI-S после проведения профилактических мероприятий уменьшился в 1,48 раз ($1,52 \pm 0,19$) по сравнению с его значением в этой группе в начале обследования ($2,25 \pm 0,29$) ($p=0,038$; $p<0,05$).

Имеющиеся различия между значениями параклинических индексов у обследованных I группы до и после проведения профилактических мероприятий оказались недостоверными ($p>0,1$).

После проведения профилактических мероприятий отмечалось достоверное уменьшение гигиенического индекса ОНI-S у подростков II группы ($1,05 \pm 0,14$) в 2,13 раза по сравнению с данными до использования профилактических средств ($2,24 \pm 0,30$) ($p<0,001$). Аналогичное уменьшение наблюдалось и между значениями параклинических индексов: десневого индекса GI – в 1,7 раза ($2,31 \pm 0,29$) и ($1,35 \pm 0,18$) ($p=0,006$; $p<0,01$); индекса кровоточивости SBI – в 2 раза ($2,30 \pm 0,28$) и ($1,15 \pm 0,17$) ($p<0,001$); пародонтального индекса PI – в 2 раза ($1,25 \pm 0,16$) и ($0,61 \pm 0,09$) ($p<0,001$); индекса РМА – в 2,18 раза ($43,1 \pm 7,4$) % и ($19,8 \pm 5,9$) % ($p=0,016$; $p<0,02$).

При сравнении гигиенического состояния полости рта и состояния тканей пародонта у подростков I и II групп после проведения специально подобранных для каждой из групп профилактических мероприятий, нами было отмечено уменьшение значения индекса ОНI-S во II группе ($1,05 \pm 0,14$) в 1,45 раза по сравнению с аналогичным показателем в I группе ($1,52 \pm 0,19$) ($p=0,050$; $p<0,05$). Анализируя значения десневого индекса GI, нами было отмечено его уменьшение ($1,35 \pm 0,18$) в 1,44 раза у обследованных II группы по сравнению данным показате-

Показатели гигиенического состояния полости рта и состояния тканей пародонта у подростков I и II групп до и после проведения профилактических мероприятий

Индекс	I группа		II группа	
	Профилактические мероприятия (щётка «R.O.C.S», паста «R.O.C.S.Teens»)		Профилактические мероприятия (щётка «R.O.C.S», паста «R.O.C.S.Teens», ополаскиватель «АсептаФреш»)	
	До проведения n=45	После проведения n=45	До проведения n=45	После проведения n=45
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
ОHI-S	2,25 ± 0,29	1,52 ± 0,19	2,24 ± 0,30	1,05 ± 0,14*
GI	2,35 ± 0,31	1,94 ± 0,23	2,31 ± 0,29	1,35 ± 0,18*
SBI	2,30 ± 0,28	1,82 ± 0,21	2,30 ± 0,28	1,15 ± 0,17**
PI	1,23 ± 0,17	0,93 ± 0,12	1,25 ± 0,16	0,61 ± 0,09*
PMA	%±m	%±m	%±m	%±m
	42,4 ± 7,8	38,7 ± 7,3	43,1 ± 7,4	19,8 ± 5,9*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$.

телем у подростков I группы ($1,94 \pm 0,23$) ($p=0,046$; $p < 0,05$). Показатель индекса кровоточивости SBI уменьшился во II группе в 1,58 раза ($1,15 \pm 0,17$) по сравнению с аналогичным показателем в I группе ($1,82 \pm 0,21$) ($p=0,015$; $p < 0,02$). Отмечено уменьшение пародонтального индекса PI во II группе в 1,52 раза ($0,61 \pm 0,09$) по сравнению с его значением в I группе ($0,93 \pm 0,12$) ($p=0,043$; $p < 0,05$) и уменьшение индекса PMA во II группе в 1,95 раза ($19,8 \pm 5,9$) % по сравнению с показателем в I группе ($38,7 \pm 7,3$) % и ($p=0,047$; $p < 0,05$) (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют об улучшении показателей гигиенического состояния полости рта и состояния тканей пародонта у подростков с ДЦП после применения комплекса профилактических мероприятий, включающих классическую зубную щётку «R.O.C.S», зубную пасту «R.O.C.S. Teens» и ополаскиватель «Асепта Фреш». Применение данного комплекса позволило подросткам с ограниченными возможностями эффективно адаптироваться к повседневным условиям жизни.

Выводы

Неудовлетворительное состояние гигиены полости рта отмечено у 89% подростков с ДЦП. Гигиенический индекс ОHI-S составил ($2,25 \pm 0,29$).

Среди обследованных подростков с ДЦП стоматологическая патология выявлена у 82,2%. У 7% обнаружили некариозные поражения твердых тканей зубов, у 18% – кариес зубов, у 65% – заболевания тканей пародонта, а изменения СОПР – у 10% обследованных.

Выявлено снижение показателей индекса ОHI-S ($1,05 \pm 0,14$), десневого индекса GI ($1,35 \pm 0,18$), индекса кровоточивости SBI ($1,15 \pm 0,17$), пародонтального индекса PI ($0,61 \pm 0,09$) и индекса PMA ($19,8 \pm 5,9$) % в группе обследованных после применения комплекса профилактических мероприятий, включающих классическую зубную щётку «R.O.C.S», зубную пасту «R.O.C.S. Teens» и ополаскиватель

«АсептаФреш», что позволяет рекомендовать его подросткам с ДЦП для эффективной адаптации к повседневным условиям и улучшения качества жизни.

Заключение

Как показали результаты проведенных исследований, у подростков с ДЦП неудовлетворительное состояние гигиены полости рта у подростков составило 96,6%. Имеет место значительное распространение воспалительных заболеваний тканей пародонта. Полученные результаты диктуют необходимость дальнейшего изучения основных особенностей развития воспалительных заболеваний пародонта у подростков с ДЦП, а также разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Астахов В.А. Детский церебральный паралич: понятие, этиология, симптомы // Здоровье. – 2000. – № 3. – С. 14-15.
2. Oral finding in cerebral palsied children-the eruption of teeth, dental arches and occlusion // ShoniShikadakuZasshi. – 1987. – Vol. 25, № 3. – P. 582-607.
3. Олейник Е.А. Диагностика заболеваний зубов и пародонта у детей с органическими поражениями ЦНС: Дис.канд.мед.наук., М, 2000. – 117с.
4. Юнусов, Ф.А. Адаптация детей с церебральным параличом и его синдромами: Практическое руководство / Ф.А. Юнусов. – М.: ПНФРА-М, 2015. – 163 с.
5. Jentsch H. Lactoferrin and other markers from gingival crevicular fluid and saliva before and after periodontal treatment // H. Jentsch, Y. Sievert, R. Gocke // J. Clin. Periodontol. – 2004. – V. 31, N. 7. – P.511-514.
6. Grzić R, Bakarčić D, Prpić I, Jokić NI, Sasso A, Kovac Z, et al. Dental health and dental care in children with cerebral palsy // Coll Antropol. 2011;35:761–764.
7. Куракина, Н.В. Стоматология профилактическая (руководство по первичной профилактике стоматологических заболеваний). Н.В. Куракина, Н.А. Савельева. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003. – 149-155.
8. Аилын Е.Т., Гордеева Е.Н., Дмитриева А.А. Стоматологические аспекты детского церебрального паралича: Обзор // Стоматология. – 2002. – № 6. – С 61-65.
9. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – С. 82.
10. Жижин К.С. Медицинская статистика: учеб. пособ. / К.С. Жижин. – Ростов на Дону: Феникс, 2007. – 160 с.

Возможности использования комбинации аргинина и глутаминовой кислоты (глутаргина) при хроническом панкреатите в эксперименте

Н.Б. Губергриц¹, Е.А. Крылова², А.И. Руденко³, Ю.А. Гайдар³

The possibility for the use of arginine and glutamic acid in chronic pancreatitis in the experiment

N.B. Hubergits, Ye.A. Krylova, A.I. Rudenko, Y.A. Gaidar

¹ Донецкий Национальный Медицинский Университет, г. Лиман, Донецкая область, Украина, ² ООО «Эндотехномед», г. Днепр, Украина, ³ ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, эксперимент, перекисное окисление липидов

Резюме

Возможности использования комбинации аргинина и глутаминовой кислоты (глутаргина) при хроническом панкреатите в эксперименте

Н.Б. Губергриц, Е.А. Крылова, А.И. Руденко, Ю.А. Гайдар

Актуальность. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в фармакотерапии панкреатитов, одним из самых сложных разделов панкреатологии остается лечение больных хроническим панкреатитом.

Цель. Изучить протективное действие глутаргина при хроническом панкреатите в эксперименте.

Материал и методы. Исследование проведено на 21 лабораторной белой крысе-самце линии Wistar весом 180-230 г, которые были случайным образом разделены на контрольную и две исследовательские группы. Крысам I группы (n = 7) вводили внутривентриально NG-нитро-L-аргинин (L-NNA), блокатор NO-синтазы, в течение 12-ти суток в дозе 40 мг/кг, крысам II группы (n = 7) – перед 12-дневным введением L-NNA в дозе 40 мг/кг предварительно за 20 мин. внутривентриально вводили препарат «глутаргин» 20 мг/кг. Контрольную группу (n = 7) составили крысы, которым внутривентриально вводили 0,9% раствор NaCl.

Результаты. Показатели всех видов поведенческой активности животных с моделируемым хроническим панкреатитом оставались сниженными даже через 45 суток от начала исследования. Применение глутаргина перед введением L-NNA способствовало восстановлению общих поведенческих реакций крыс, что свидетельствует о его протективном действии. При морфологическом исследовании через 45 суток после вывода крыс из эксперимента разницы состояния поджелудочной железы животных I и II групп не выявлено. При биохимическом исследовании сыворотки крови крыс установлен протективный эффект глутаргина на фоне действия L-NNA, который проявлялся в стабильности показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной

Губергриц Наталья Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины №2 Донецкого Национального Медицинского Университета. Контактная информация: e-mail: profnbg@mail.ru, 84404, ул. Привокзальная, 27, г. Лиман, Донецкая область, Украина

Крылова Елена Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-эндоскопист ООО «Эндотехномед». Контактная информация: e-mail: lenkrylova@gmail.com, 49023, ул. Байкальская, 7, г. Днепр, Украина

Руденко Анатолий Иванович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского сектора патофизиологии ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Контактная информация: e-mail: arudenko2017@ukr.net, 49074, пр. Слобожанский, 96, г. Днепр, Украина

Гайдар Юрий Адольфович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией патоморфологии ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Контактная информация: e-mail: yurigaydar14@gmail.com, 49074, пр. Слобожанский, 96, г. Днепр, Украина

защиты (малоновый диальдегид и церулоплазмин) и возвращении к границам физиологической нормы содержания маркеров метаболизма коллагена (оксипролин белковосвязанный и оксипролин свободный).

Закключение. Глутаргин может быть применен в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом в качестве препарата, который способствует снижению уровня продуктов перекисного окисления липидов, улучшает состояние системы антиоксидантной защиты и способствует нормализации метаболизма коллагена.

Ключевые слова: хронический панкреатит, эксперимент, перекисное окисление липидов

Abstract

The possibility for the use of arginine and glutamic acid in chronic pancreatitis in the experiment

N.B. Hubergits, Ye.A. Krylova, A.I. Rudenko, Y.A. Gaidar

Background: Despite the significant progress achieved in the pharmacotherapy of pancreatitis, one of the most difficult sections of pancreatology remains the treatment of patients with chronic pancreatitis.

Aim: To study the protective effect of glutargin in chronic pancreatitis in the experiment.

Material and methods. The study was conducted on 21 laboratory white Wistar male rats weighing 180-230 g, which were randomly divided into control and two research groups. Rats of group I (n = 7) were injected intraperitoneally with NG-nitro-L-arginine (L-NNA), a blocker of NO synthase, for 12 days at a dose of 40 mg/kg, to rats of group II (n=7) – before a 12-day administration of L-NNA at a dose of 40 mg/kg in advance for 20 minutes. intraperitoneally was administered «glutargin» 20 mg / kg. The control group (n = 7) consisted of rats, which were intraperitoneally injected with 0.9% NaCl solution.

Results. Indicators of all types of behavioral activity of animals with simulated chronic pancreatitis remained reduced even after 45 days from the start of the study. The use of glutargin before the introduction of L-NNA contributed to the restoration of the overall behavioral reactions of rats, which indicates its protective effect. During the morphological study 45 days after the removal of rats from the experiment, no difference in the state of the pancreas of animals of groups I and II was revealed. In a biochemical study of rat blood serum, a protective effect of glutargin was established against the background of L-NNA action, which was manifested in the stability of lipid peroxidation and antioxidant protection (malonic dialdehyde and ceruloplasmin) and return to the physiological limits of collagen metabolism markers (hydroxyproline protein-bound and hydroxyproline free).

Conclusion. Glutargin can be used in complex treatment of patients with chronic pancreatitis as a drug that helps reduce the level of lipid peroxidation products, improves the state of the antioxidant defense system and contributes to the normalization of collagen metabolism.

Keywords: chronic pancreatitis, experiment, lipid peroxidation

Введение

Проблема хронического панкреатита (ХП) – одна из самых сложных и противоречивых в гастроэнтерологии. За последние 30 лет во всем мире уровень заболеваемости ХП увеличился более, чем вдвое [1, 2, 3, 4, 5]. ХП обычно страдают пациенты трудоспособного возраста, что делает проблему этой патологии не только медицинской, но и медико-социальной. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в фармакотерапии панкреатитов, одним из самых сложных разделов панкреатологии остается лечение больных ХП [1, 2, 6].

Важным патогенетическим звеном в развитии и прогрессировании ХП является неконтролируемое усиление процессов свободнорадикального окисления липидов (ПОЛ) на фоне истощения защитных антирадикальных систем [4, 7]. Свободные радикалы блокируют обмен веществ в ацинарных клетках, «расплавляют» лизосомальные гранулы, окисляют липиды клеточных мембран. В случае длительного

действия оксидативный стресс вызывает разрушение и гибель клеток, в дальнейшем приводит к прогрессированию фиброзных изменений, внешнесекреторной и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ). Поэтому, продолжается поиск препаратов для коррекции ПОЛ у больных ХП [8, 9].

Цель исследования

Цель настоящего исследования – изучить протективное действие глутаргина при ХП в эксперименте.

Материал и методы

Исследование проведено на 21 лабораторных белых крысах-самцах линии Wistar весом 180-230 г, которые были случайным образом разделены на контрольную и две исследовательские группы, которым моделировали ХП [10]. Крысам I группы (n=7)

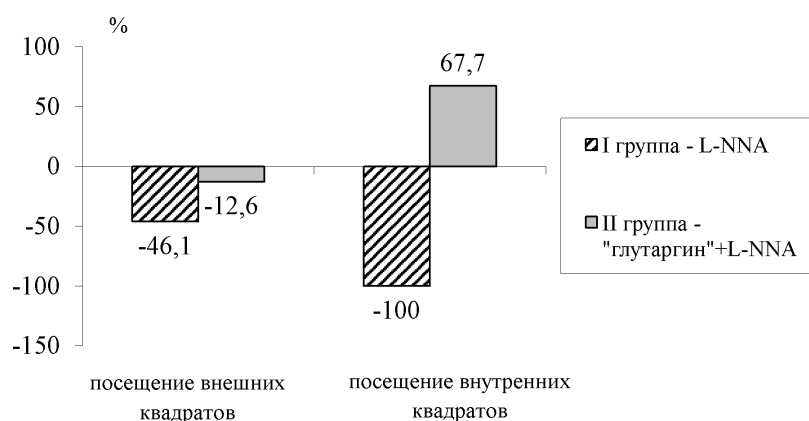


Рис. 1. Изменение количества посещений животными внешних квадратов при тестировании в «открытом поле» при исследовании крыс I и II

вводили внутрибрюшинно NG-нитро-L-аргинин (L-NNA), блокатор NO-синтазы (NOs), производства «Sigma-Aldrich» (USA) в течение 12-ти суток в дозе 40 мг/кг, крысам II группы (n = 7) – перед 12-дневным введением L-NNA в дозе 40 мг/кг предварительно за 20 мин. внутрибрюшинно вводили препарат «глутаргин» 20 мг/кг. Контрольную группу (n = 7) составили крысы, которым внутрибрюшинно вводили 0,9% раствор NaCl. Для изучения индивидуально-типологических особенностей поведения крыс, характеризующих индивидуальную устойчивость к эмоциональным стрессам, проводили тестирование в открытом поле по известной методике Буреш [11]. Крыс выводили из эксперимента на 45

сутки.

Вывод животных из эксперимента осуществляли посредством введения летальной дозы кетамина гидрохлорида. После вывода животных из эксперимента проводили забор крови для определения концентрации оксипролина белковосвязанного (ОПбсв), малонового диальдегида (МДА), глюкозы, нитритов/нитратов, активности α-амилазы, липазы и трипсина в сыворотке крови. Ткань ПЖ крыс использовали для гистологического исследования.

Исследования проводились, соблюдая нормы Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (2005).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика биохимических показателей сыворотки крови у крыс (M ± m)

Показатели, ед. измерения	Контрольная группа (n=7)	I группа L-nna (n=7)	II группа «глутаргин»+L-NNA (n=7)	p1	p2	p3
МДА, нмоль/мл	4,50±0,23	4,15±0,53	4,81±0,15	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЦП, мг/мл	663,25±34,05	713,00±90,92	591,71±68,07	p>0,05	p>0,05	p>0,05
α-Амилаза, мг/с·л	56,82±1,87	58,66±1,74	57,52±2,47	p>0,05	p>0,05	p>0,05
трипсин, мкмоль/мл·хв	4,19±0,92	16,37±4,09*	6,95±1,10α	p<0,05	p>0,05	p<0,05
липаза, нмоль/с·л	0,87±0,086	0,79±0,09	1,26±0,07# α	p>0,05	p<0,01	p<0,01
ОПбсв, мкмоль/л	179,28±9,19	159,54±6,55	183,62±5,98α	p>0,05	p>0,05	p<0,05
ОПсв, мкмоль/л	9,96±0,71	5,81±0,64	9,44±1,13	p>0,05	p<0,001	p>0,05
нитриты/нитраты, мкмоль/л	32,61±1,63	36,46±3,87	33,59±5,84	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примечания: 1. * – p < 0,05 – p1 – достоверность различий между группой контроля и I группой;

2. # – p < 0,01 – p2 – достоверность различий между группой контроля и II группой;

3. α – p < 0,05 – p3 – достоверность различий между I и II группами

α-Амилаза – альфа-амилаза, МДА – малоновый диальдегид, ОПбсв – оксипролин белковосвязанный, ОПсв – оксипролин свободный, ЦП – церулоплазмин

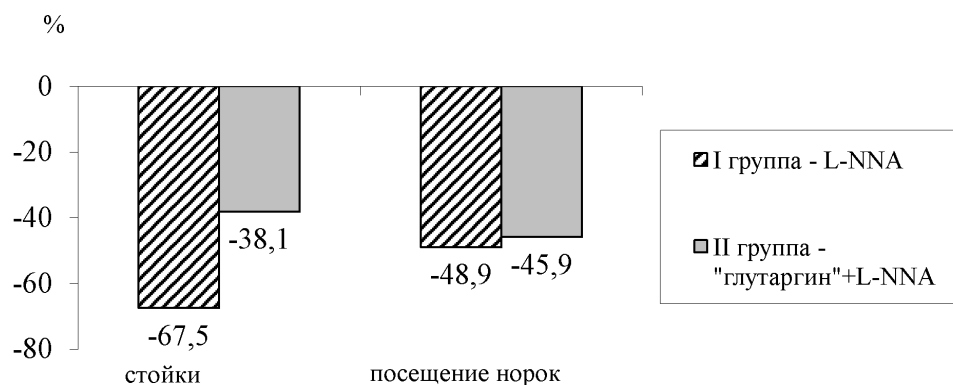


Рис. 2. Изменение исследовательской активности при тестировании в «открытом поле» при исследовании крыс I и II групп

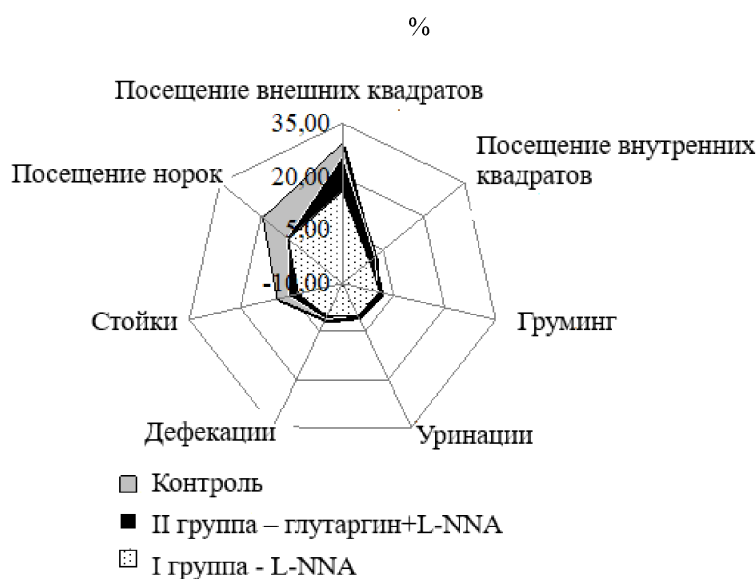


Рис. 3. Сопоставление профиля поведения групп крыс контрольной, I и II групп за 5 минут при тестировании в «открытом поле»

Для анализа полученных результатов использовали описательную и индуктивную статистику. В случае количественных данных и при условии их нормального распределения использовали среднее и стандартную ошибку среднего. Для определения достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения использовались медиана, минимум, максимум, верхние и нижние квартили, а достоверность различий определяли по U-критерию Манна-Уитни. Для описания качественных данных использовали частоту выявления признака (%). В этом случае для определения достоверности различий между группами пользовались χ^2 -критерием. Показатель $p < 0,05$ считали статистически значимым. Все расчёты проводились в программе SPSS 9.0 for Windows (или Statistica 6) [12, 13].

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований были установлены изменения поведенческих реакций крыс. Так, у крыс I группы после 45 суток эксперимента (который включал 12-дневное введение L-NNA) общая двигательная активность снижалась по отношению к контрольным значениям на 46,1% ($p < 0,01$), тогда как при введении глутаргина в роли протектора, показатели общей двигательной активности крыс достоверно не отличались от контрольных значений (рис. 1).

Исследовательская деятельность у крыс I группы значительно снижалась, как по показателям стоек – на 67,5% ($p < 0,001$), так и по показателям посещения норок – на 48,9% ($p < 0,01$) по отношению к контрольным значениям. В отличие от общей двигательной активности, изменение исследовательской деятельности животных происходила и во II группе, снижение исследовательской деятельности, как по показателю стоек – на 38,1% ($p < 0,05$),

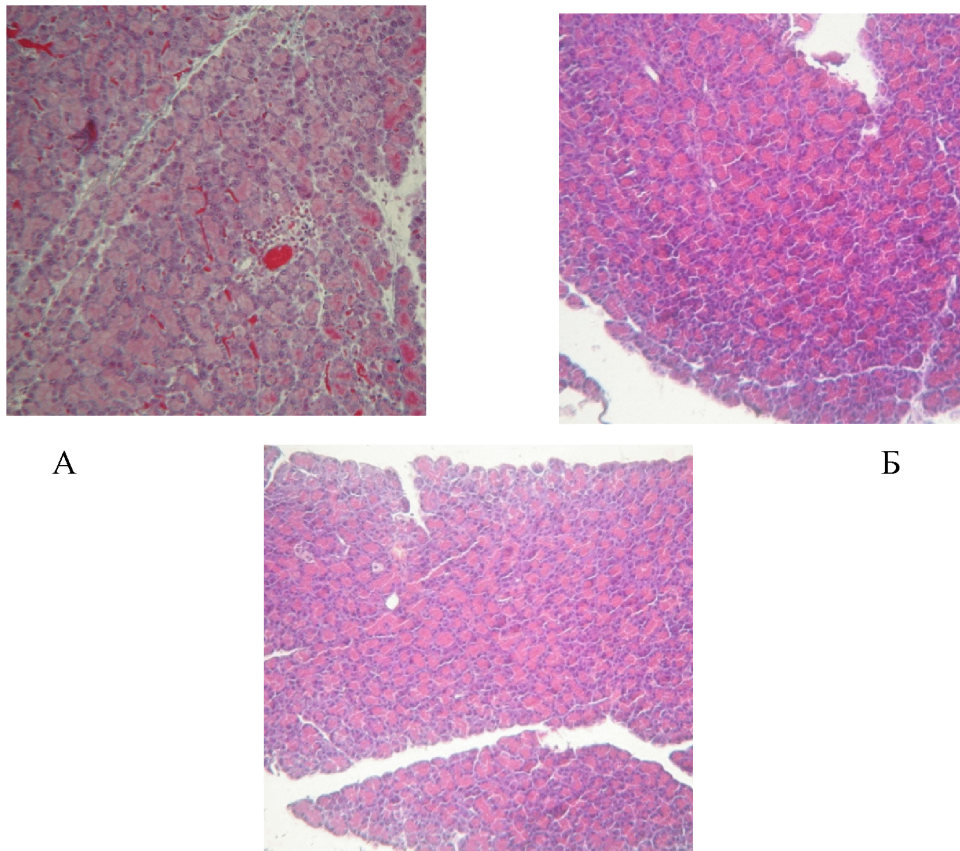


Рис. 4. Морфология ацинарной ткани ПЖ крысы (А - после введения L-NNA, Б - контрольная группа, В - после введения глутаргина и L-NNA). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

так и по показателю посещения норок – на 45,9% ($p < 0,01$) (рис. 2).

Таким образом, применение глутаргина перед введением L-NNA улучшает показатели общей двигательной активности, приводя их к уровню контрольной группы. Следует отметить тенденцию к повышению уровня исследовательской деятельности крыс по сравнению с I группой, которая, однако, не достигает исходных значений.

При сопоставлении профилей поведения животных исследуемых групп, можно сделать вывод, что даже через 45 суток после моделирования ХП сохраняется достоверное снижение показателей всех видов активности крыс (рис. 3), тогда как использование глутаргина при такой же модели ХП приводило к улучшению показателей всех видов активности крыс.

После изучения поведенческих реакций проводилось изучение морфологического и функционального состояния ПЖ крыс.

При морфологическом исследовании ПЖ крыс I и II группы установлено, что выраженных патологических структурных изменений в ПЖ не отмечалось (рис. 4 А, Б, В).

При отсутствии разницы в морфологии ацинарной ткани ПЖ на макроскопическом уровне у крыс

I и II групп определялись достоверные изменения функционального состояния ПЖ. Результаты биохимических показателей крови крыс представлены в таблице 1. Из представленной таблицы видно, что большинство показателей у животных II группы находилось в пределах физиологической нормы. Однако, во II группе была повышенной активность липазы (на 44,8%, $p < 0,01$ относительно контрольной группы), тогда как у животных I группы сохранялась высокая активность трипсина, которая превышала в 4 раза показатель контрольной группы ($p < 0,01$).

Таким образом, показатели всех видов поведенческой активности животных с моделируемым ХП оставались сниженными даже через 45 суток от начала исследования. Применение глутаргина перед введением L-NNA способствовало восстановлению общих поведенческих реакций крыс, что свидетельствует о его протективном действии. При морфологическом исследовании через 45 суток после вывода крыс из эксперимента разницы состояния ПЖ животных I и II групп не выявлено. При биохимическом исследовании сыворотки крови крыс установлен протективный эффект глутаргина на фоне действия L-NNA, который проявлялся в стабильности показателей системы ПОЛ-АОЗ (МДА и ЦП) и воз-

вращения к границам физиологической нормы содержания маркеров метаболизма коллагена (ОПбсв и ОПсв).

Заключение

На основании проведенных исследований можно сделать обобщение, что глутаргин, который хорошо зарекомендовал себя в лечении заболеваний печени, также может быть использован при повреждениях ПЖ. Глутаргин может быть применен в комплексном лечении больных ХП в качестве препарата, который способствует снижению уровня продуктов ПОЛ, улучшает состояние системы АОЗ и способствует нормализации метаболизма коллагена.

Литература

1. Губергриц Н.Б., Линева К.Ю., Беляева Н.В. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии. От симптома и синдрома к диагнозу и лечению: практ. рук. Киев: Груш ЕН. [изд.]; 2018. 623с.
2. Пивакин В.Т., Маев И.В., Ожлобыстин А.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. – 2014. – № 24 (4). – С. 70–97.
3. Белякова С.В., Белоусова Е.А. Качество жизни больных хроническим панкреатитом в Московской области // Альманах клинической медицины. – 2015. – № (40). – С. 64–71.
4. Machicado JD, Chari ST, Timmons L et al. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis // *Pancreatol.* – 2018. – V. 18(1). – P. 39–45.
5. Majumder S., Chari S.T. Chronic pancreatitis // *Lancet*. – 2016. – V. 387(10031). – P. 1957–66.
6. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Подиков Г.В. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами // *Фарматека*. – 2008. – № 13. – С. 103–108.
7. Sirivardena A.K. Reappraisal of xenobiotic-induced, oxidative stress-mediated cellular injury in chronic pancreatitis: A systematic review // *World J Gastroenterol*. – 2014. – V. 20(11). – P. 3033–3043.
8. Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 21; (8):CD008945.
9. Маев ИВ, Бидеева ТВ, Кучерявый ЮА и др. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций // *Терапевтический архив*. – 2018. – № 08. – С. 81–85
10. Крылова Е.А., Руденко А.П., Гайдар Ю.А. и др. Пат. 61631 Украина, МПК G09B № 23/00 Способ моделирования панкреатита в эксперименте; Заявитель и патентообладатель ГУ «ЛП НАМН Украины». № 201015739; заявл. 27.12.2010; опубл. 25.07.11, Бюл. № 14. – 3 с. [Интернет]. Доступно на: <http://base.nipr.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=161907&chapter=description>
11. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения // М.: Высшая школа; 1991. – 399 с.
12. Енюков ПС. Методы, алгоритмы, программы многомерного статистического анализа // М.: Финансы и статистика; 1986. – 232с.
13. Петри А, Сэбин К. Наглядная статистика в медицине // М.: ГЕОТАР-МЕД; 2003. – 143 с.

Роль интерактивного и симуляционного обучения для проведения циклов «Ультразвуковая диагностика»

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

The role of interactive and simulation training for “Ultrasound diagnostics” cycles

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

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

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, симуляционное обучение, обучающий симуляционный курс, преподавание

Резюме

Роль интерактивного и симуляционного обучения для проведения циклов «Ультразвуковая диагностика»

Современный уровень развития технологии и методологии симуляционного обучения, в том числе авторские методики, успешно применяющиеся сегодня на базе Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», позволили реализовать качественно новый вид практической подготовки и объективной оценки уровня практических знаний и умений — симуляционный тренинг — реалистичное моделирование сценариев патологических состояний, медицинских манипуляций, оперативных вмешательств и иных клинических ситуаций.

Для каждого обучающего симуляционного курса в ходе проведения занятия разработана методика преподавания, направленная на эффективную отработку практических навыков и умений, доведения их до автоматизма, формирование у обучающихся клинического мышления и профессиональных компетенций.

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

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

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

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: E-mail: crimty@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кривой Валерий Валентинович – 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: E-mail: valeriy-kryvy@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

В реализации программ первичной переподготовки и повышения квалификации «Ультразвуковая диагностика» в Медицинской академии им. С.И. Георгиевского успешно используются не только симуляционные, но и дистанционные, электронные и интерактивные образовательные технологии.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, симуляционное обучение, обучающий симуляционный курс, преподавание

Abstract

The role of interactive and simulation training for “Ultrasound diagnostics” cycles

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

The modern level of development of technology and methodology of simulation training, including the author's methods, successfully used today on the basis of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, allowed to implement a qualitatively new type of practical training and objective assessment of the level of practical knowledge and skills — simulation training — realistic modeling of scenarios of pathological conditions, medical manipulations, surgical interventions and other clinical situations.

For each training simulation course in the course of the lesson developed teaching methods aimed to effective development of practical skills and abilities, bringing them to automatism, the formation of clinical thinking and professional competencies in students.

In the implementation of the primary programs of retraining and improvement of qualification «Ultrasound diagnostics» in Medical Academy named after S.I. Georgievsky successfully used not only simulation, but also remote, electronic and interactive educational technologies.

Keywords: ultrasound diagnostics, simulation training, training simulation course, teaching

В новой социальной ситуации в России на фоне глобализации и экологизации мышления, демократизации общества и становления открытой рыночной экономики, гуманизации и информатизации всех сторон жизни общества сфера высшего профессионального образования претерпевает существенные изменения – профессиональное образование в XXI веке предстаёт как целостный процесс личностного и профессионального развития специалиста. Повышению качества и модернизации медицинского образования в Российской Федерации посвящён ряд научных симпозиумов.

Появление инноваций в образовании всегда обусловлено потребностью практики. Переориентация цели высшего медицинского образования повлекла за собой изменение стратегии образовательной деятельности, и сейчас в высшей профессиональной школе на смену стратегии обучения приходит стратегия развития. Требования к профессиональной подготовке и личностным качествам врача постоянно повышаются, и чтобы им соответствовать инновационное развивающее обучение учитывает ряд существенных организационно-методических аспектов.

В процессе профессионального обучения слушатели циклов повышения квалификации (ПК) и профессиональной переподготовки (ПП) должны приобретать компетентностный опыт, а для этого педагогу необходимо опираться на имеющийся у обучающихся опыт и уровень развития.

Поскольку развивающее обучение возможно

только при самостоятельных усилиях обучающихся, то возникает необходимость одновременного обучения слушателей методам, техникам, навыкам самообразования.

Инновационная образовательная стратегия развития подразумевает и изменение ролевых позиций преподавателя и слушателей циклов ПК и ПП. Соответственно педагоги сотрудничества преподаватель при проведении занятий остаётся ведущим, но сознательно отказывается от традиционной информативно-контролирующей функции в учебном взаимодействии, а обеспечивает активизацию познавательного интереса и устремлений слушателей за счёт организации эффективной учебной деятельности для каждого обучающегося.

Рассматривая слушателя цикла как субъект учебной деятельности, приходится учитывать, что обучающийся включается в образовательный процесс с разной степенью активности.

Уровни активности учащихся подразделяют в соответствии с известной классификацией методов обучения на репродуктивно-подражательный, поисково-исполнительский и творческий. Воспроизводящий уровень характеризуется способами выполнения действий по образцу, когда обучающийся старается понять, запомнить, воспроизвести полученные знания. Интерпретирующий уровень подразумевает не только понимание учебного материала, но и способность применить знания и освоенные способы деятельности в новых учебных условиях. На творческом уровне активность обучающихся проявляется в готовности к выявлению

междисциплинарных связей, самостоятельному поиску решения проблем и выявления таких проблем.

В научно-педагогической и психологической литературе существуют разные взгляды на источники активности обучающегося. Распространена точка зрения, что искать источники активности следует в самом человеке, его мотивах и потребностях.

Другие учёные обнаруживают источники активности в естественной среде, окружающей человека, и выявляют факторы, стимулирующие активность обучающихся.

К таким факторам, принято относить:

- познавательный и профессиональный интерес;
- творческий характер учебно-познавательной деятельности;
- состязательность;
- игровой характер проведения занятий;
- эмоциональное воздействие указанных факторов.

Ряд исследователей видит источники активности во взаимосвязи их с личностью преподавателя и способами его работы.

В качестве способов активизации обучения исследователи выделяют:

- проблемность, взаимообучение, исследование, индивидуализацию и самообучение, механизм самоконтроля и саморегулирования;
- создание условий для новых и более высоких форм мотивации, к которым относят стремление к самоактуализации своей личности, или мотив роста по А. Маслоу;
- овладение обучающимися современными эффективными средствами для реализации своих установок на активное освоение новых видов деятельности, знаний и умений;
- интенсификацию умственной работы учащегося как за счёт более рационального использования времени учебного занятия, так и за счёт более эффективного общения слушателя цикла с преподавателем, обучающихся между собой.

Инновационные методы обучения слушателей циклов ПП и ПК «Ультразвуковая диагностика»

Потребность в новых тактических подходах для решения стратегических образовательных задач, поиски эффективных источников учебно-познавательной активности обратили внимание педагогов на инновационные методы обучения.

Инновационные методы обучения позволяют:

- развить у слушателей циклов клиническое и критическое мышление,
- сформировать опыт творческой и инновационной деятельности,

- совершенствовать компетенции,
- научить работать на опережение,
- стимулировать развитие не только учащегося, но и преподавателя.

Особенности инновационного обучения – это открытость будущему, направленность на личность и ее развитие, творческий подход, партнерский тип отношений, взаимопомощь, умение работать в команде, сотворчество, мотивированность в достижении целей, креативное решение задач, акцент на личностно-ориентированный подход.

Интерактивные методы обучения по дисциплине «Ультразвуковая диагностика»:

- **деловые, ролевые игры** – метод обучения, позволяющий обучающимся выступить в различных профессиональных ролях (узкий специалист, эксперт) и создать на занятии проблемную ситуацию;

- **метод мозгового штурма** – оперативный метод продуцирования идей и решений в групповой работе на основе стимулирования творческой активности, при котором обучающимся предлагается высказать, возможно, большее количество вариантов решения ситуации, включая заполнение протокола ультразвукового исследования, формирование заключения и рекомендации выполнения уточняющих действий для правильного установления диагноза;

- **метод групповой дискуссии** – беседа, которая направлена на обучение слушателей цикла анализу профессиональных ситуаций, формирование навыков формулирования проблемы, развитие умения взаимодействовать с другими участниками, а также формирование навыков коллективного принятия решений по различным профессиональным проблемам;

- **решение проблемы «один на один»**, когда обучающемуся предлагается самостоятельно заполнить протокол ультразвукового исследования;

- **Кейс-стади** – групповое обсуждение вопросов проблемного характера, позволяющих продемонстрировать навыки самостоятельного мышления и умение принимать решения;

- **тестирование** – метод педагогического измерения, представляющий собой совокупность взаимосвязанных заданий возрастающей сложности, позволяющих надежно и валидно оценить знания и другие интересующие педагога характеристики обучающегося;

- **Метод PBL** (problem based learning – проблемно-ориентированное обучение (ПОО) – метод обучения, в ходе которого слушатель будет овладевать компонентами компетентности по различным блокам дисциплины в процессе самостоятельной работы над поставленной проблемой;

- **Метод TBL** (teambased learning – обучение в малых группах) – командный метод обучения, позволяющий развить у обучающихся навыки работы в

команде.

Проблемное обучение является одним из наиболее перспективных направлений развития творческих способностей личности, необходимых будущему специалисту-медику, обучению решению нестандартных задач, в ходе которого обучающиеся усваивают новые знания, умения и навыки. Главным итогом данного метода обучения является формирование профессионального мышления врачей. Проблемное обучение формирует у специалиста: возможность самостоятельно увидеть и сформулировать проблему; способность выдвинуть гипотезу, найти или изобрести способ ее проверки; собрать данные, проанализировать их, предложить методику их обработки; способность увидеть проблему в целом, все аспекты и этапы ее решения, а при коллективной работе – определить меру личного участия в решении проблемы. Проблемное обучение побуждает молодых специалистов искать пути и средства их решения. Решение проблемы требует включения творческого мышления, использования результатов научных исследований.

Использование CBL-технологии для проведения циклов ПП и ПК «Ультразвуковая диагностика»

CBL-технология широко используется на клинических кафедрах, для развития у будущих врачей компетентного подхода в диагностике и лечении.

При методике CBL обучающиеся учатся решать конкретные клинические ситуации, проблемы, учатся находить признаки и объединять их в клинические синдромы, выявлять ведущий синдром. Для данной технологии обучения сотрудники кафедры разработали клинические ситуации по следующим модулям:

1. Физико-технические основы ультразвука, ультразвуковая диагностическая аппаратура.
2. УЗД заболеваний органов пищеварительной системы
3. Ультразвуковая диагностика в уронефрологии.
4. УЗД в гематологии
5. УЗД заболеваний поверхностно расположенных органов, мягких тканей и суставов.
6. УЗД в акушерстве
7. УЗД в гинекологии
8. УЗД заболеваний сердца
9. УЗД заболеваний сосудистой системы
10. УЗД лимфатической системы
11. оперативные вмешательства под контролем ультразвука

Являясь одним из активных методов обучения, CBL способствует вовлечению врачей в процесс обучения, требует от обучающихся выполнения значимых действий и размышлений о проблеме. Данная технология обучения способствует генерации новых идей, творчеству обучающихся, коллективному решению сложных задач.

Преимуществами метода CBL перед традиционными являются: рост успеваемости обучающихся, появление позитивного отношения к процессу обучения, укрепление долговременной памяти, появление концептуального мышления, мотивации в обучении, улучшение навыков решения проблем. CBL относится к неигровым имитационным активным методам обучения врачей. При решении клинической ситуации, предложенной преподавателем, слушатели учатся совместно анализировать клиническую ситуацию, находить проблемы больного, давать оценку клинко-лабораторным методам обследования и устанавливать ведущий синдром у больного. Данная технология обучения берет начало с юридических и бизнес-школ XIX века. В настоящее время этот метод обучения широко и с успехом применяется при обучении медицинских работников, педагогов. Смысл метода в том, что обучающемуся преподносятся не готовые знания, а он сам должен выработать пути решения проблемы, сам ищет знания, необходимые для решения проблемы. CBL отличается от ранее использованных методов обучения тем, что обучающийся в процессе обсуждения проблемы равноправен с другими обучающимися и преподавателем. При обучении по технологии CBL врачи получают не только знания, но и приобретают профессиональные навыки, навыки коммуникаций. Технология CBL заключается в следующем: преподавателем разрабатываются несколько клинических случаев, которые должны отражать реальную клиническую ситуацию по конкретной теме занятия. При этом преподаватель исполняет роль руководящего коллеги, который задает вопросы, поддерживает дискуссию, при необходимости направляет обучающихся, т.е. выполняет роль диспетчера сотворчества обучающихся.

Характеристики case-study технологии: развивают навыки принятия решений и решения проблем; помогают связать теорию и практику, повышают уровень критического мышления, стимулируют навыки работы в команде, помогают понять сложность реальных ситуаций, помогают вырабатывать различные точки зрения.

В связи с вышеизложенным, к некоторым темам дисциплины «Введение в клиническую медицину» сотрудниками кафедры были составлены клинические случаи. Технология CBL состоит в следующем: перед началом занятия, проводимого по технологии CBL, преподаватель объясняет обучающимся цели и задачи занятия. Целью занятия является: на основе интеграции фундаментальных и клинических дисциплин, понимания физиологических процессов и патофизиологических механизмов формирования основных клинических синдромов обучить слушателей основам клинического обследования больных в норме и патологии.

Задачи занятия: научиться распознавать симптомы заболеваний внутренних органов; научиться выделять основные синдромы при заболеваниях внутренних органов; научиться выявлять особен-

ности ведущего синдрома и на его основе уметь выставить предварительный диагноз; научиться составлять протокол УЗ обследования больного; научиться составлять заключение УЗ обследования больного.

После ознакомления с целями и задачами занятия преподаватель разъясняет методику и форму проведения занятия, затем проводит тестирование обучающихся для определения готовности к занятию. Для быстрой оценки результатов тестовых заданий сотрудниками кафедры были подготовлены чек-листы для внесения обучающимися своих ответов и трафареты для их оценки. После определения уровня подготовленности врачей к занятию группа обучающихся делится на подгруппы по 4-5 человек (методом случайной выборки). Командам предоставляются разные клинические задачи, соответствующие целям и задачам занятия. Далее члены команды обсуждают проблему, принимают единое диагностическое решение, и один из участников группы докладывает результаты обсуждения. Суммарная оценка занятия по технологии CBL равна оценке по правильности решения заданного задания, учитывается также активность обучающихся, их умение вести дискуссию, предлагать интересные идеи решения проблемы. Индивидуальная оценка отвечающего равняется общей командной оценке. Составлены также шаблоны оценок ответов команд к каждому клиническому случаю. Нами подготовлены 35 клинических случаев по 10 перечисленным выше модулям согласно плану изучения дисциплины.

Использование метода «цепочка» для проведения циклов ПП и ПК «Ультразвуковая диагностика»

Пример устного опроса по методу «цепочка» проводится на практическом занятии «Ультразвуковая диагностика заболеваний печени». Методическое обеспечение: 7 карточек с вопросами. Слушателям дается задание раскрыть проблему (тему занятия, видеофрагмент УЗИ печени) по следующим вопросам: «Доступы», «Размеры печени», «Структура паренхимы», «Анэхогенные образования», «Гипоэхогенные образования», «Гиперэхогенные образования», «Сосуды печени». Ответы на вопросы должны быть лаконичными и четкими. Если обучающийся затрудняется с ответом или неточно и не полностью отвечает на вопрос, то преподаватель «передает» карточку другому обучающемуся, учитывая желание учащегося. По окончании опроса обучающиеся подсчитывают количество карточек с вопросами друг у друга. У кого их нет, тот считается не полностью подготовленным к занятию, и итоговая оценка по окончании занятия снижается на 1 балл. У обучающегося, набравшего более 1 карточки, итоговый балл может быть увеличен на 0,5-1, в зависимости от сложности вопроса. В этом решении могут принять участие все слушатели. Для фикси-

рования ответов используется предварительно нарисованная таблица.

Роль симуляционного обучения для проведения циклов ПП и ПК «Ультразвуковая диагностика»

Требования Государственных образовательных стандартов по вузовской, послевузовской и последипломной подготовке направлены на введение в учебный процесс обучающихся симуляционных курсов, обеспечивающих отработку практических навыков и умений интернами, клиническими ординаторами, врачами и специалистами здравоохранения циклов профессиональной подготовки и переподготовки, отработку навыков работы в команде, развитие клинического мышления и формирование профессиональных компетенций специалистов.

Современный уровень развития технологии и методологии симуляционного обучения, в том числе авторские методики, успешно применяющиеся сегодня на базе Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», позволили реализовать качественно новый вид практической подготовки и объективной оценки уровня практических знаний и умений — симуляционный тренинг — реалистичное моделирование сценариев патологических состояний, медицинских манипуляций, оперативных вмешательств и иных клинических ситуаций. Значительным преимуществом симуляционного тренинга, по сравнению с традиционной системой подготовки, является возможность многократной отработки определенных упражнений и действий, доведения их до автоматизма, а также обеспечение объективного контроля качества оказания медицинской помощи по результатам выполнения тренинга.

В структуру программ подготовки специалистов на послевузовском этапе в 2018–2019 учебном году были введены обучающие симуляционные курсы. На базе Симуляционного Центра (СЦ) Медицинской академии (МА) имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», начиная с сентября 2018 года, успешно реализуются симуляционные образовательные технологии подготовки медицинских кадров по программе ПП «Ультразвуковая диагностика». СЦ МА имени С.И. Георгиевского оснащен современным симуляционным оборудованием, что позволяет проводить обучающие симуляционные курсы по направлению «Ультразвуковая диагностика». Для каждого обучающего симуляционного курса в ходе проведения занятия разработана методика преподавания, направленная на эффективную отработку практических навыков и умений, доведения их до автоматизма, формирование у обучающихся клинического мышления и профессиональных компетенций.

В реализации программ ПП и ПК «Ультразвуковая диагностика» в МА имени С.И. Георгиевского ФГАОУ

Литература

ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» успешно используются не только симуляционные, но и дистанционные, электронные и интерактивные образовательные технологии. Для всех обучающихся организован обязательный входной тестовый контроль уровня знаний.

Использование интерактивных тренажеров, роботов-пациентов и виртуальных симуляторов:

- позволяет воссоздать реальную контролируемую ситуацию по отработке навыков оказания медицинской помощи;
- позволяет моделировать различные клинические ситуации, в том числе редкие клинические сценарии;
- дает возможность для многократной отработки определенных упражнений и действий;
- обеспечивает контроль качества оказания медицинской помощи по результатам выполнения тренинга;
- обеспечивает индивидуальный подход в подготовке обучающихся.

1. Дикман П. Симуляция и безопасность пациентов / П. Дикман, М. Мор // *Материалы 1-й Всероссийской конференции по симуляционному обучению в медицине критических состояний с международным участием, Москва, 2012.* — М., 2012. — С. 44–50.
2. Имитационное обучение в системе непрерывного медицинского профессионального образования / Под ред. чл.-кор. РАМН П. В. Глыбочко. — М.: Изд-во Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, 2012. — 120 с.
3. Мурин С. Использование симуляторов в обучении: переломный момент / С. Мурин, Н. С. Столленберг // *Виртуальные технологии в медицине: науч.-практич. журн.* — 2010. — № 1 (5). — С. 7–10.
4. Общероссийская система симуляционного обучения, тестирования и аттестации в здравоохранении / Н. Б. Найговзина, В. Б. Филатов, М. А. Горшков [и др.] // *Виртуальные технологии в медицине: науч.-практич. журн.* — 2013. — № 1 (9). — С. 8.
5. Пахомова Ю. В. Роль симуляционных обучающих курсов в практической подготовке медицинских кадров / Ю. В. Пахомова, И. О. Маринкин, Е. Г. Кондюрина, Е. М. Яворский // *Вузовская педагогика: материалы конф. «Современные аспекты реализации ФГОС и ФГТ»*, Красноярск, 2013. — Красноярск: Типография ГБОУ ВПО КраГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 2013. — С. 482–484.

Особенности проведения хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области у пациентов, нуждающихся в длительном приеме оральных антикоагулянтов

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

Features of surgical interventions in the maxillofacial area in patients requiring long-term oral anticoagulants

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

Кафедра стоматологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: оральные антикоагулянты, геморрагический риск, хирургические вмешательства, челюстно-лицевая область.

Резюме

Особенности проведения хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области у пациентов, нуждающихся в длительном приеме оральных антикоагулянтов

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

Сердечно-сосудистые заболевания, по-прежнему, занимают лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности в большинстве стран, и в Российской Федерации в том числе. С целью улучшения кардиоваскулярного прогноза длительно используются препараты, обладающие анти-тромботическими эффектами. Большинство больных с венозными тромбозами, фибрилляцией предсердий, а также с имплантированными механическими протезами клапанов сердца нуждаются в длительной антикоагулянтной терапии. Проведение хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области требует принятия индивидуального решения о тактике изменения

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

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

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

периоперационного режима антикоагулянтной терапии. Вмешательство стоматолога-хирурга, не обладающего достаточными знаниями по проблемам оценки безопасности антикоагулянтной терапии, может привести к развитию кровотечения, угрожающего жизни пациента.

Тактика ведения пациента, получающего оральный антикоагулянт, при планировании хирургического вмешательства в челюстно-лицевой области определяется объемом предстоящей операции, а также наличием у пациента факторов риска геморрагических осложнений и их сочетанием. Малые стоматологические вмешательства, вскрытие абсцессов на фоне длительной антикоагулянтной терапии отнесены к категории операций с низким риском геморрагических осложнений; реконструктивные пластические операции, хирургические вмешательства по поводу злокачественных новообразований челюстно-лицевой области рассматриваются как ситуации с высоким риском кровотечений. Деление оперативных вмешательств на операции низкого, умеренного или высокого риска геморрагических осложнений является условным, т.к. у пациента могут быть другие выраженные или сочетанные факторы геморрагического риска. Необходимо учитывать уровень артериального давления, одновременный прием дезагреганта или нестероидного противовоспалительного препарата, пожилой возраст, указание на перенесенный инсульт, большое кровотечение, снижение функции печени, почек, уровень гемоглобина.

При планировании стоматологического вмешательства с низким риском кровотечений отмены орального антикоагулянта не требуется. В случае приема варфарина необходим контроль МНО и коррекция дозы препарата до достижения безопасного диапазона МНО – 2-2,5. В случае предстоящей операции умеренного или высокого риска кровотечений оральные антикоагулянты необходимо отменить на определенный промежуток времени, с учетом периода полувыведения препарата и состояния функции почек пациента.

Все пациенты, получающие длительную терапию оральными антикоагулянтами, подлежат тщательному наблюдению в день проводимого вмешательства и обязательно на следующий день. С целью профилактики кровотечения проводятся местные гемостатические мероприятия, возможно использование таблетированных форм транексама, дицинона, этамзилата, применение гемостатической губки.

Ключевые слова: оральные антикоагулянты, геморрагический риск, хирургические вмешательства, челюстно-лицевая область.

Abstract

Features of surgical interventions in the maxillofacial area in patients requiring long-term oral anticoagulants

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

Cardiovascular diseases still occupy a leading place in the structure of morbidity and mortality in most countries, including the Russian Federation. In order to improve cardiovascular prognosis, drugs with antithrombotic effects are used for a long time. Most patients with venous thromboembolism, atrial fibrillation, as well as implanted mechanical prosthetic heart valves need long-term anticoagulant therapy. Surgical interventions in the maxillofacial area require an individual decision on the tactics of changing the perioperative anticoagulant therapy. The intervention of a surgeon dentist who does not have sufficient knowledge of the problems of assessing the safety of anticoagulant therapy can lead to the development of bleeding that threatens the patient's life.

The management tactics of a patient receiving an oral anticoagulant when planning a surgical intervention in the maxillofacial area is determined by the volume of the forthcoming operation, as well as the patient's risk factors for hemorrhagic complications and their combination. Small dental interventions, dissection of abscesses on the background of long-term anticoagulant therapy are categorized as operations with a low risk of hemorrhagic complications, reconstructive plastic surgeries, surgical procedures for malignant tumors of the maxillofacial area are considered as situations with a high risk of bleeding. The division of surgical interventions into operations of low, moderate or high risk of hemorrhagic complications is conditional, since the patient may have other pronounced or combined hemorrhagic risk factors. It is necessary to take into account the level of arterial pressure, simultaneous intake of a disaggregants or nonsteroidal anti-inflammatory drugs, old age, an indication of a stroke, high hemorrhage, reduced liver function, kidney, and hemoglobin level.

When planning dental intervention, a low risk of bleeding canceling the oral anticoagulant is not required. In the case of receiving warfarin, monitoring of INR is necessary and the dose adjustment of the drug to achieve a safe range of INR is 2-2.5. In the case of the upcoming operation of moderate or high risk, oral anticoagulants should be canceled for a certain period of time, taking into account the half-life of the drug and the state of the renal function of the patient.

All patients receiving long-term therapy with oral anticoagulants should be closely monitored on the day of the intervention and always the next day. In order to prevent bleeding, local hemostatic measures are carried out, it is possible to use tableted forms of tranexan, ditsinone, etamzilat, the use of a hemostatic sponge.

Key words: oral anticoagulants, hemorrhagic risk, surgical interventions, maxillofacial area.

Сердечно-сосудистые заболевания, по-прежнему, занимают лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности в большинстве стран, и в Российской Федерации в том числе. При большинстве таких заболеваний длительно используются препараты, обладающие антитромботическими эффектами. Наиболее часто во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний применяются антитромбоцитарные агенты, прием которых пациентами, подвергающимися стоматологическим хирургическим вмешательствам, не сопровождается значительным повышением риска геморрагических осложнений и не требует отмены препарата [1].

Но в ряде клинических ситуаций необходима длительная терапия оральными антикоагулянтами, которые в сравнении с антитромбоцитарными лекарственными средствами обладают более активным и выраженным действием на свертывающую систему крови и при проведении хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области требуют принятия индивидуального решения о тактике изменения периоперационного режима антикоагулянтной терапии. Вмешательство стоматолога-хирурга, не обладающего достаточными знаниями по проблемам оценки безопасности антикоагулянтной терапии, может привести к развитию кровотечения, угрожающего жизни пациента [2].

Основными группами пациентов, которым необходим длительный и постоянный прием оральных антикоагулянтов является большинство больных с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией); пациенты, перенесшие венозные тромбоэмболии (ВТЭ); а также больные с имплантированными механическими протезами клапанов сердца. Причем, все эти категории клинических состояний имеют тенденцию к значительному увеличению распространенности [3, 4, 5].

Наиболее вероятной причиной для назначения длительной терапии оральными коагулянтами является фибрилляция предсердий, одна из наиболее распространенных аритмий, частота которой значительно возрастает в старших возрастных группах [3, 6]. Венозная тромбоэмболия, которая наиболее часто проявляется тромбозом глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболией легочной артерии, в настоящее время занимает уже третье место по распространенности среди сердечно-сосудистых заболеваний, уступая только ишемической болезни сердца и мозговому инсульту [5]. Значительно за последние десятилетия увеличилась частота дегенеративного поражения аортального клапана с развитием аортального стеноза, требующего протезирования аортального клапана [4].

Тактика ведения пациента, получающего оральный антикоагулянт, при планировании хирургического вмешательства в челюстно-лицевой области определяется объемом предстоящей операции, а также наличием у пациента факторов риска геморрагических осложнений и их сочетанием [2].

В согласительном документе по особенностям оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим оральные антикоагулянты, который в 2018 г. предложен междисциплинарной группой российских экспертов, приведена классификация возможных оперативных вмешательств у таких пациентов. В соответствии с данной классификацией малые стоматологические вмешательства, вскрытие абсцессов на фоне длительной антикоагулянтной терапии отнесены к категории операций с низким риском геморрагических осложнений. А возможные реконструктивные пластические операции, хирургические вмешательства по поводу злокачественных новообразований челюстно-лицевой области рассматриваются как ситуации с высоким риском кровотечений в случае приема оральных антикоагулянтов [7].

Однако деление оперативных вмешательств на операции низкого, умеренного или высокого риска геморрагических осложнений является условным, т.к. у пациента могут быть другие выраженные или сочетанные факторы геморрагического риска, влияние которых и при малых стоматологических вмешательствах, при условии продолжающегося приема оральных антикоагулянтов может привести к развитию кровотечения [7, 8].

К модифицируемым факторам риска, которые должны учитываться и корректироваться в такой ситуации относится высокое артериальное давление, одновременный прием орального антикоагулянта и дезагреганта или нестероидного противовоспалительного препарата, прием алкоголя.

Кроме того необходимо учитывать, что риск кровотечений даже при малых стоматологических вмешательствах, при условии продолжающегося приема оральных антикоагулянтов, резко возрастает у пациентов старше 65 лет, при нарушении функции печени, почек, низком уровне гемоглобина, нарушении количества или функции тромбоцитов. У пациентов с наличием в анамнезе малигнизации, перенесенных больших кровотечений, инсульта вероятность кровотечения так же значительно увеличивается [3]. Наличие вышеперечисленных факторов геморрагического риска, особенно нескольких из них, даже при малоинвазивном вмешательстве рассматривается как клиническая ситуация, минимум, умеренного риска развития кровотечений.

У пациентов, получающих длительную терапию антикоагулянтами, очень важно тщательно собрать анамнез. Необходимо выяснить все принимаемые препараты, дозу и время последнего приема орального антикоагулянта, в случае использования варфарина – последний показатель международного нормализованного отношения (МНО) и дату его определения. Анализируя сопутствующие факторы геморрагического риска, особое внимание необходимо обратить на состояние функции почек, снижение которой замедляет время выведения оральных антикоагулянтов из организма [3, 7, 8].

Наиболее часто используемым оральным анти-

коагулянтом, по-прежнему, остается варфарин, относящийся к группе антагонистов витамина К. Эффективность и безопасность приема варфарина оценивается регулярным, не реже 1 раза в месяц, контролем МНО. На фоне приема варфарина этот показатель должен находиться в диапазоне 2-3 ед. Если пациенту предстоит малое стоматологическое вмешательство, вскрытие абсцессов челюстно-лицевой области и нет серьезных сопутствующих факторов геморрагического риска, в большинстве случаев отмена варфарина перед операцией не требуется. Но, если при последнем определении МНО, этот показатель был 3 и более единиц, у пациента даже без проводимого хирургического вмешательства нахождение в состоянии гипокоагуляции может осложниться кровотечением любой локализации. В данном случае плановое хирургическое вмешательство лучше отложить, посоветовать пациенту под наблюдением кардиолога снизить дозу варфарина и при достижении безопасного уровня МНО (2-2,5) выполнить необходимую стоматологическую операцию [3, 9].

При выполнении хирургических вмешательств и процедур, ассоциированных с умеренным и высоким геморрагическим риском, рекомендуется перед вмешательством отменить варфарин. При этом, в подавляющем большинстве случаев мост с помощью парентеральных антикоагулянтов не требуется. В случае варфарина, учитывая, что он имеет длительный период выведения, МНО снижается в среднем через 3-6 дней после прекращения приема препарата. Наиболее правильной тактикой у пациентов умеренного или высокого геморрагического риска является контрольное определение МНО в день вмешательства, операция может быть безопасно выполнена при МНО не более 2 ед [7].

В настоящее время все более широкое распространение получает использование у пациентов с фибрилляцией предсердий или перенесенными венозными тромбозами новых поколений прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). К ним относятся прямой ингибитор тромбина – дабигатрана этексилат и прямые ингибиторы Ха фактора – ривароксабан, апиксабан и пока не зарегистрированный в Российской Федерации эдоксабан. Эти оральные антикоагулянты не связаны с метаболизмом витамина К, характеризуются, в сравнении с варфарином, более стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой, а также лучшим соотношением эффективности и безопасности. Существенным отличием ПОАК от варфарина является и то, что их прием не требует лабораторного контроля, что с одной стороны удобно для пациента, но с другой стороны при планируемом хирургическом вмешательстве создает определенные трудности. Лабораторные параметры, которые при длительном приеме ПОАК позволяют объективно оценить, в какой степени выраженности гипокоагуляции находится пациент, отсутствуют, в связи с чем, прогнозировать вероятность геморрагических осложнений сложно. Только

в случае приема дабигатрана показатель активированного частичного тромбопластинового времени позволяет косвенно судить о выраженности гипокоагуляции [3, 7, 10].

Согласительный документ российских экспертов при использовании ПОАК также предлагает ориентироваться на уровень геморрагического риска, ассоциированный с конкретным вмешательством и сопутствующими факторами риска развития кровотечения. У пациентов, которым предстоит стоматологическое вмешательство низкого геморрагического риска, перерыв в приеме или отмена ПОАК не требуется. В случае предстоящей операции умеренного или высокого риска эти препараты необходимо отменить на определенный промежуток времени. В отличие от варфарина, ПОАК обладают значительно более коротким периодом полувыведения и более быстрым окончанием действия, в связи с чем требуют отмены всего за несколько часов до вмешательства. У пациентов умеренного риска ПОАК рекомендуется отменить за 24 часа до вмешательства, при высоком геморрагическом риске – за 48 часов. У пациентов со сниженной функцией почек период полувыведения ПОАК удлиняется, поэтому сроки отмены этих антикоагулянтов увеличиваются до 36 и 72 часов, соответственно [7].

Пациенты, которым было проведено даже малое стоматологическое вмешательство низкого геморрагического риска, подлежат тщательному наблюдению. Амбулаторный пациент, например, после операции удаления зуба остается под наблюдением не менее часа и отпускается домой только в случае отсутствия кровотечения из лунки зуба. Рекомендуется осмотр пациента на следующий день после вмешательства. С целью профилактики кровотечения проводятся местные гемостатические мероприятия – плотное тампонирующее лунки, возможно, применение гемостатической губки, возможно, использование с профилактической целью таблетированных форм транексама, дицинона, этамзилата. Вмешательства умеренного или высокого геморрагического риска целесообразно проводить в условиях стационара с привлечением анестезиологов-реаниматологов, кардиологов [2, 7]. В качестве превентивной меры нами успешно используется внутривенное болюсное введение за час до операции и после ее окончания 5 мл транексама.

Если пациентам перед хирургическим вмешательством в челюстно-лицевой области было принято решение об отмене орального антикоагулянта, сроки возобновления антикоагулянтной терапии определяются достижением эффективного гемостаза.

У пациентов с продолжающимся кровотечением дальнейшая тактика ведения определяется его выраженностью. При малых, не угрожающих жизни кровотечениях рекомендуется использовать механическую компрессию, например кюретаж лунки, сдавливание лунки, наложение швов. При продолжающемся кровотечении также рекомендуется

пропуск очередной дозы антикоагулянта или более длительный временный перерыв в его приеме, контроль и нормализация уровня артериального давления. Если кровотечение имеет значительную выраженность, пациент должен быть экстренно госпитализирован с целью достижения гемостаза, восполнения объема циркулирующей крови и клеточного дефицита [7].

Литература

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские Национальные рекомендации. Российское кардиологическое общество, Национальное общество профилактической кардиологии, Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (6): 7–122.
2. Кайгородов В.А. Ведение стоматологических пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. Пермский медицинский журнал. 2016; 3: 115–118.
3. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). Eur Heart J. 2016; 37 (38): 2893–2962.
4. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2017; 38: 2739–2791.
5. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2014; 35: 3033–3080.
6. Шляхто ЕВ, Ежов, А.В., Зенин, С.А. с соавторами. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра Gloria AF. Российский кардиологический журнал. 2017;149: 17–21
7. Ревиншвили А.П., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник аритмологии. 2018; 92: 59–72.
8. Mar PL, Familtsev D, Ezekowitz MD, et al. Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: Review of the literature and recommendations for specific populations and procedures. International journal of cardiology. 2016;202: 578–585.
9. Данковцева ЕН, Зотова, И.В., Затеищиков, А.А. Лабораторный контроль эффективности и безопасности антикоагулянтов. Кардиология. 2014;54:88–96
10. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2017;135:604–633.
11. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, Hans-Christoph Diener, Hein Heidbuchel, Jeroen Hendriks, Gerhard Hindricks, Antonis S. Manolis, Jonas Oldgren, Bogdan Alexandru Popescu, Ulrich Schotten, Bart Van Putte, Panagiotis Vardas.

Разрывая круг патогенеза метаболического синдрома, возможно ли повысить эффективность терапии у больных псориазом?

И.В. Рычкова¹, О.А. Притуло², Э.Э. Яшлавская

Breaking the circle of pathogenesis of metabolic syndrome is it possible to increase the effectiveness of therapy in patients with psoriasis?

I.V. Rychkova, O.A. Prytulo, J.J. Jashlavskaja

¹ГБУЗ РК «Клинический кожно-венерологический диспансер» клиничко-диагностическое отделение, 295006, пер. Братьев Спендиаровых, 6, г. Симферополь. ²Кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, антиметаболическая терапия.

Резюме.

Разрывая круг патогенеза метаболического синдрома возможно ли повысить эффективность терапии у больных псориазом?

И.В. Рычкова, О.А. Притуло, Э.Э. Яшлавская

Особый интерес в последнее время уделяется сочетанию псориаза с коморбидными состояниями, такими как: болезнь Крона, псориазический артрит, эндокринопатии, патология сердечно-сосудистой системы, наиболее частым из которых является метаболический синдром (МС). Тяжелые формы псориаза чаще встречаются среди больных с МС, имеют непрерывно-рецидивирующее течение, торпидны ко всем видам терапии.

Описаны общие патогенетические механизмы псориаза и метаболических нарушений. Связующим звеном в патогенезе двух заболеваний является субклиническое системное воспаление. В литературе встречаются публикации об общности некоторых звеньев патогенеза и общности генов.

Цель любой терапии больных псориазом – достижение длительной ремиссии, быстрая эффективная результативность от препаратов и предупреждение развития прогрессирования костной деструкции. Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) на сегодняшний день является приоритетным направлением в лечении больных средне-тяжелым и тяжелым псориазом. Однако двадцатилетний опыт применения ГИБТ в клинической практике позволил вскрыть некоторые проблемы терапии. Это и первичная неэффективность, ускользание эффекта или вторичная неэф-

Рычкова Ирина Владимировна – врач-дерматовенеролог, ГБУЗ РК «Клинический кожно-венерологический диспансер» клиничко-диагностическое отделение, 295006, пер. Братьев Спендиаровых, 6, г. Симферополь, Россия, email: zkiisskaz@mail.ru

Притуло Ольга Александровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Россия.

Яшлавская Эдие Эльдаровна, студентка Медицинской академии имени С.И. Георгиевского 295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Россия.

фективность. Наиболее часто больных сопровождает потеря эффективности и чаще она выражена именно у больных с МС.

В связи с этим остро стоит вопрос о тактике ведения таких пациентов с учетом индивидуально ориентированного подхода к терапии метаболического синдрома у больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, антиметаболическая терапия.

Abstract

Breaking the circle of pathogenesis of metabolic syndrome is it possible to increase the effectiveness of therapy in patients with psoriasis?

I.V. Rychkova, O.A. Prytulo, J.J. Jashlavskaja

Special interest in recent years is given to the combination of psoriasis with comorbid conditions, such as Crohn's disease, psoriatic arthritis, endocrinopathy, pathology of the cardiovascular system, the most common of which is the metabolic syndrome (MS). Severe forms of psoriasis are more common among patients with MS, have a continuously recurrent course, torpid to all types of therapy.

General pathogenetic mechanisms of psoriasis and metabolic disorders are described. The link in the pathogenesis of the two diseases is subclinical systemic inflammation. In the literature there are publications about the commonality of certain of the pathogenesis of and the commonality of genes.

The goal of any therapy in patients with psoriasis – achieving long-term remission, fast efficient effectiveness from the drugs and the prevention of development of progression of bone destruction. Genetic engineering biological therapy (GEBT) today is a priority in the treatment of patients with moderately severe and severe psoriasis. However, twenty years of experience in the use of GEBT in clinical practice allowed to reveal some of the problems of therapy. This is the primary inefficiency, elusive effect or secondary inefficiency. Most often, patients are accompanied by a loss of efficiency and more often it is expressed in patients with MS.

In this regard, there is an acute question about the tactics of management of such patients, taking into account the individually oriented approach to the treatment with a metabolic syndrome in patients with psoriasis.

Key words: psoriasis, metabolic syndrome, metabolic therapy.

Псориаз – хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи, поражающее 5-7% населения земли, с многообразием клинических форм и коморбидностей, продолжающимся ростом тяжелых, торпидно протекающих фенотипов [1-3].

На сегодняшний день становится все более понятным и убедительным, что псориаз – это не просто заболевание кожи, а заболевание, которое характеризуется сложностью патогенетических воспалительных механизмов и имеет ряд общих иммунологических признаков с другими заболеваниями, такими как: ожирение, заболевание сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, болезнь Крона, метаболический синдром. Каждое из них, прогрессируя, оказывает негативное влияние на тяжесть псориаза, утяжеляя течение, приводя к ухудшению качества жизни больных и социальной дезадаптации пациентов [4-5].

Распространенность метаболического синдрома составляет 10-25% среди взрослого населения [6-10].

Исследования, проводившиеся в Америке, показали, что метаболический синдром встречается у 40% больных псориазом (против 23% в популяции). При этом, риск инфаркта миокарда и инсульта у этих больных выше в 3 раза, а наступление смерти от сердечно-сосудистой патологии повышается на 60-65% [11-13].

В клинической практике выделение метаболического синдрома имеет важное значение, так как данное состояние является обратимым – при соответствующем своевременном лечении можно добиться исчезновения, или, по крайней мере, уменьшения выраженности проявлений основных его компонентов.

МС включает в себя: абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, нарушение углеводного обмена и дислипидемию, что приводит к риску развития сердечно-сосудистой патологии [16].

Псориаз – это генетически предрасположенный дерматоз, с высокой долей генетической компоненты (70-80%). Появились публикации о генетическом наследовании ожирения [8]. В связи с этим возникает вопрос о возможности одинаковых генов, кодирующих оба заболевания [4-5].

При генетическом тестировании полиморфизма G(-2548)A (rs7799039) гена лептина, G(276)T (rs1501299) адипонектина и A(+219)T (rs11061971) рецептора адипонектина 2 у больных псориазом с абдоминальным ожирением, была выявлена ассоциация между развитием ожирения у больных псориазом и аллелем А полиморфизма G(-2548)A гена лептина, аллелем А полиморфизма A(+219)T гена рецептора адипонектина ADIPOR2. Полученные данные позволяют прогнозировать развитие ожирения у больных псориазом и его влияние на тяжесть

заболевания.

Известно, что МС утяжеляет течение псориаза, однако возникает вопрос имеет ли влияние псориаза на метаболические нарушения и какие между ними ассоциативные взаимосвязи? [12]. До сегодня вопрос остается открытым и диктует поиск дальнейшего углубленного изучения патогенетических механизмов обоих заболеваний, влияющих друг на друга.

Субклиническое воспаление является одним из наиболее обсуждаемых в последние годы процессов, консолидирующих компоненты МС и ассоциированные с ним заболевания [17].

Псориаз является прототипическим Т-клеточным воспалительным заболеванием. Он характеризуется активацией антигенпрезентирующих клеток, а также активацией и экспансией Th-1 и Th-17 Т-клеток. Воспалительные цитокины Th-1 и Th-17 повышены в коже и крови пациентов с псориазом и имеют решающее значение для привлечения Т-клеток к коже и суставам, способствуя ангиогенезу и эпидермальной гиперпролиферации. В то же время эти медиаторы воспаления оказывают плеiotропное действие на различные процессы, такие как: ангиогенез, передача сигналов инсулина, адипогенез, липидный обмен иммунных клеток.

Жировая ткань является активным эндокринным органом со многими секреторными продуктами, включая гормоны, происходящие из адипоцитов, адипокины и различные провоспалительные цитокины, включая IL-6 и TNF- α [14].

Кроме того, жировая ткань в настоящее время распознается как часть врожденной иммунной системы, а адипоцитокينات играют важную роль в патогенезе резистентности к инсулину и связаны с метаболическими осложнениями, такими как дислипидемия, гипертония и преждевременные сердечные заболевания [15].

Лептин играет двойную роль в воспалении: он активирует моноциты и макрофаги, усиливает выработку провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-9 и направляет дифференцировку Т-клеток в фенотип Th1 [18].

Кроме того, было показано, что лептин стимулирует пролиферацию кератиноцитов и ангиогенез [19-22].

Лептин, в дополнение к адипоцитокинам, может действовать как связь между тяжелым псориазом и ожирением, вызывая или усиливая воспаление.

Адипонектин индуцирует противовоспалительные цитокины IL-10 и антагонист рецептора IL-1 в моноцитах и макрофагах, в то же время ингибируя уровень IL-6. Недавнее исследование показало, что адипонектин ингибирует продукцию TNF- α , а TNF- α ингибирует продукцию адипонектина, тем самым противодействуя функции друг друга [23]. Адипонектин также ингибирует биологическую активность TNF- α . Ингибирование NF- κ B адипонектином может объяснить хотя бы часть этих эффектов [24]. В эндотелиальных клетках адипонектин

подавляет экспрессию молекул адгезии, ICAM-1 и молекулы адгезии сосудистых клеток.

Таким образом, противопоставляя эффект TNF- α , считается, что адипонектин обладает общими положительными эффектами.

Следовательно, ключевым медиатором патогенеза псориаза, ожирения, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний является хроническое воспаление, опосредованное Th1.

Несмотря на то, что причина ассоциаций указанных заболеваний остается предметом научной дискуссии, формирование обоснованного индивидуального подхода в лечении дерматологических заболеваний, ассоциированных с метаболическими нарушениями, остается важной задачей клинической дерматологии [25-26].

XXI век открыл новое «терапевтическое окно возможностей» в лечении псориаза – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [27].

На сегодняшний день биологическая терапия широко применяется в лечении больных псориазом. Достаточно большой опыт применения данной терапии, к сожалению, позволил вскрыть и некоторые «болевые точки» ГИБП: первичная неэффективность, «эффект ускользания», вторичная неэффективность [28].

Повышенная масса тела пациентов доказано является предиктором сниженного ответа на ГИБП [29].

Исходя из вышесказанного для улучшения клинического результата необходима коррекция метаболических нарушений у больных псориазом, находящихся на любой системной терапии, в том числе и на генно-инженерной биологической терапии.

Важнейшими задачами терапии метаболического синдрома являются: коррекция массы тела, влияние на инсулинорезистентность, нормализация уровня артериального давления (АД), восстановление углеводного и жирового обменов [6].

Лечение МС можно разделить на две основные группы: медикаментозное и немедикаментозное. Краеугольным камнем в немедикаментозном лечении МС является коррекция массы тела, путем назначения низкокалорийной диеты в сочетании с систематическими физическими нагрузками. Данный подход в лечении МС был доказан рядом зарубежных и Российский многоцентровых исследований [29,30,31]. Рекомендуются регулярные физические нагрузки (ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности (4–5 занятий в неделю по 30–45 мин.).

Для наших пациентов совместно с эндокринологом были сформированы рекомендации по низкокалорийной диете и режиму.

Удовлетворительным результатом может считаться снижение массы на 10–15% в 1-й год лечения, на 5–7% – во 2-й и отсутствие рецидивов прибавки массы тела в дальнейшем.

При неэффективности диеты и физических нагрузок, следующим этапом в терапии метаболиче-

ского синдрома являются медикаментозные препараты, направленные на снижение массы тела, способствующие нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов.

Единственным препаратом анорексигенного действия зарегистрированным в Российской Федерации (с 2000 г.) является сибутрамин, но большое количество побочных эффектов и противопоказаний ограничивают его широкое применение.

Препарат сибутрамин и микрокристаллическая целлюлоза является селективным ингибитором обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина – в синапсах центральной нервной системы. Сибутрамин увеличивает содержание в синапсах нейротрансмиттеров, повышая тем самым активность центральных серотониновых и адренорецепторов, уменьшая аппетит и количество потребляемой пищи (усиливает и удлиняет чувство насыщения), снимает пищевую зависимость, то есть способствует нормализации пищевого поведения [32]. С другой стороны, увеличивает энергозатраты организма, путем опосредованной активации бета₃-адренорецепторов. Микрокристаллическая целлюлоза является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и характеризуется неспецифическим дезинтоксикационным действием.

Однако лечение метаболического синдрома не может ограничиться только снижением массы тела. Лечебно-профилактические мероприятия должны быть направлены на все компоненты МС, приводящие к риску развития и прогрессирования клинических проявлений синдрома. При этом, важно добиваться достижения целевых уровней АД и метаболических показателей.

Нарушения углеводного обмена имеют место не менее, чем у половины пациентов с ожирением. Инсулинорезистентность (ИР), по мнению большинства исследователей, является ключевым звеном патогенеза метаболического синдрома, а нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия натощак – одни из составляющих его компонентов.

Бигуаниды – гипогликемические препараты, основными их свойствами являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса — метформин. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и не вызывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц. [33].

Хотя метформин не оказывает выраженное влияние на массу тела, некоторые исследователи утверждают, что именно терапия метформином приводит к снижению висцерально-абдоминального ожирения, стабилизирует массу тела [34,35,37]. При воздействии метформина повышается связывание инсулина с рецепторами, увеличивает их число и аффинность в мышечной и жировой ткани [36].

Ряд исследований показали, что при терапии

метформином повышалась чувствительности тканей к инсулину, на фоне чего происходило уменьшение гиперинсулинемии, что в конечном итоге приводило к снижению массы тела у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением [38].

Помимо воздействия на углеводный обмен, метформин оказывает благоприятное влияние и на липидный обмен. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени липопротеидов очень низкой плотности, следствием чего является снижение уровня триглицеридов.

Исследования, проводившиеся еще в 1979 году, показали возможность метформина влиять на снижение артериального давления [39, 40]. Но существуют и противоречивые данные по влиянию метформина на артериальное давление [41].

Применение метформина способствует предотвращению метаболических, а также гемодинамических нарушений, дисфункции эндотелия, развитию атерогенеза у людей с нарушением углеводного обмена и может применяться даже с профилактической целью.

В настоящее время накопилось достаточно сведений о патогенезе МС и псориаза. Однако разработанные протоколы и клинические рекомендации не учитывают коморбидный фон при псориазе.

В свете современных реалий, требуется особый индивидуально-ориентированный подход к выбору терапии метаболического синдрома у больных псориазом, находящихся на генно-инженерной биологической терапии.

Литература

1. National Psoriasis Foundation. Available from: URL: https://www.psoriasis.org/cure_known_statistics. Accessed October 1, 2015.
2. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:218-224.
3. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:512-516.
4. Довжанский С.П. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза. *Рос. журн. кожных и венерич. болезней*. 2006;(1):14-19.
5. Piruzian E., Bruskin S., Ishkin A., Abdeev R., Moshkovskii S., Melnik S., et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. *BMC Syst Biol*. 2010;4:41.
6. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение и метаболический синдром. М.: Медпрактика. 2008.
7. Косарева В.В., Васюкова Г.Ф., Бабанов С.А. Медицинская профессия и здоровье. *Врач*. 2008;3:75–78.
8. Кузьмина О.Ю., Лотков В.С. Эпидемиология метаболического синдрома в клинике профессиональных болезней. *Известия Самарского научного центра РАН. Самара*. 2008;2:75–79.
9. Кузьмина О.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями: автореф. дисс.... канд. мед. наук. Самара. 2009. 25 с.
10. Веровой А.Ф. Метаболический синдром. *Научно-практическое пособие*. Самара: Волга-Бизнес, 2010. 98 с.
11. Хобейш М.М., Сысов К.А., Соколовский Е.В., Лапин С.В. Роль адипокинов и цитокинов в патогенезе псориаза у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;1.
12. Bremer S., Van Voorhees A.S., Hsu S., Korman N.J. at all. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(6):1058-69.
13. Притуло О.А., Кауд Дия. Клинико-биохимические особенности течения псориазической болезни, ассоциированной с метаболическим син-

драмом. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(4):170-174.

14. Batya B., Davidovici I., Naveed Sattar, 2Prinz C., Jörg 3et al. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130(7):1785-1796

15. Rasouli N, Kern P.A. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:64-73.

16. Al-Mutairi, N, Nour, T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: A randomized controlled prospective trial. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14:749-756.

17. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ*. 2001;9(2):56-60.

18. Otero M, Lago R, Lago F et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett*. 2005;579:295-301.

19. Bernotiene E, Palmer G, Gabay C. The role of leptin in innate and adaptive immune responses. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:217.

20. Murad A, Nath AK, Cha ST et al. Leptin is an autocrine/paracrine regulator of wound healing. *FASEB J*. 2003;17:1895-7.

21. Stallmeyer B, Kampfer H, Podda M et al. A novel keratinocyte mitogen: regulation of leptin and its functional receptor in skin repair. *J Invest Dermatol*. 2001;117:98-105.

22. Frank S, Stallmeyer B, Kampfer H et al. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest*. 2000;106:501-9.

23. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269:546-9.

24. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J et al. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316:924-9.

25. E. Daude 'n et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *JEADV* 2013;27:1387-1404.

26. Солошенко Э.Н., Жукова Н.В. Об ассоциации псориаза и метаболического синдрома. *Межд. мед. журн*. 2006;12(3):134-138.

27. Соколовский Е.В., Круглова А.С., Пониц Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(6):32-38.

28. Gisondi P. *Am J Clin Dermatol*. DOI 10.1007/s40257-016-0211-7.

29. Grimm R.H., Gregory A., Grandits R.J. et al. Long-term Effects on

Sexual Function of Five Antihypertensive Drugs and Nutritional Hygienic Treatment in Hypertensive Men and Women: Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*. 1997;29:8-14.

30. Wassertheil-Smoller S., Blaufox M.D., Oberman A.S. et al. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study: Adequate Weight Loss Alone and Combined With Drug Therapy in the Treatment of Mild Hypertension. *Arch Intern Med*. 1992;3:136-142.

31. Беленков Ю. Н., Чазова И. Е., Мычка В. Б., Российское многоцентровое исследование по изучению эффективности терапии квинатрилом и немедикаментозных мероприятий по изменению образа жизни у больных артериальной гипертензией с дополнительными факторами риска (эко). *Кардиология*. 2004;6:36-39.

32. Максимов М.А. Сибутрамин и сибутраминсодержащие препараты в лечении пациентов с ожирением. *Вопросы эффективности и безопасности. Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013;(3):32-8.

33. Старостина Е. Г, Древалъ А. В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. *Мед. Практика*. 2000:44.

34. International Diabetes Federation (IDF). *Global guideline for type 2 diabetes*. 2005:45-52.

35. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163(21):2594-2602.

36. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J. et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:2074-2081.

37. Cusi K., DeFronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effect. *Diabetes*. 1998;6:89-131.

38. Koyama K., Chen G., Lee Y., Unger R.H. Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity. *Am. J. Physiol*. 1997;273:708-713.

39. Scarpello J.H., Howlett H.C. Metformin therapy and clinical uses. *Diab. Vase. Dis. Res*. 2008;5:157-167.

40. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: An Update. *Ann Intern Med*. 22;137: 25-33

41. Moll A, Mangels W, Dreyer M. Bignamide treatment increase the number of insulin receptor sites on human erythrocytes. *N Engl J Med* 1981; 305: 563-6. International Diabetes Federation (IDF). *Global guideline for type 2 diabetes*. 2005.

Коморбидность у пожилых пациентов хирургического профиля

А.С. Сеялова¹, Н.М. Краснова², Т.Н. Александрова³, Д.А. Сокогуртов⁴

Comorbidity in elderly surgical patients

A.S. Seyalova, N.M. Krasnova, T.N. Aleksandrova, D.A. Sokorutov

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва.

²ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Минобрнауки России, Якутск.

³ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» Минобрнауки России, Якутск.

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

Ключевые слова: коморбидность, полипрагмазия, пациенты пожилого возраста, оценка коморбидности.

Резюме

Коморбидность у пожилых пациентов хирургического профиля

А.С. Сеялова, Н.М. Краснова, Т.Н. Александрова, Д.А. Сокогуртов

Проведен ретроспективный анализ 119 электронных медицинских карт стационарных больных в возрасте 65 лет и старше, находившихся на лечении в отделениях хирургического профиля. Коморбидность регистрировали по количеству классов МКБ-10 у одного пациента, изучали ее структуру и частоту, а также рассчитывали индекс летальности по шкале Charlson и гериатрический вариант кумулятивного индекса коморбидности CIRS-G на каждого пациента.

Коморбидность выявляли у 100% пациентов, поступивших на стационарное лечение по поводу острой хирургической патологии. Среднее число заболеваний у одного пациента составляло $8,0 \pm 3,09$. Среднее значение индекса летальности по шкале Charlson составило $5,10 \pm 1,60$ (от 2 до 8) баллов. Средний суммарный балл составил $26,38 \pm 4,76$ баллов при индексе тяжести $5,64 \pm 0,47$.

Установлена положительная корреляция между индексом Charlson и показателями возраста и количеством заболеваний, а также между суммарными баллами CIRS-G, общим числом категорий с патологией CIRS-G и индексом тяжести.

Необходимость внедрения в практику, в частности, в хирургическую, методов оценки коморбидности обусловлена тем, что это позволит не только определить риск летального исхода у каждого пациента при поступлении в стационар, но и даст возможность выработать оптимальную тактику ведения таких пациентов, обосновать ранний и более агрессивный подход, а также оптимизировать экономические затраты.

Ключевые слова: коморбидность, полипрагмазия, пациенты пожилого возраста, оценка коморбидности.

Сеялова Анна Семеновна, клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Контактная информация: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, e-mail: ahseyalova@gmail.com

Краснова Наталья Михайловна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии медицинского института, Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск. 677000, Россия, Республика Саха (Якутия), 677000, г. Якутск, ул. Беллинского, д. 58.

Александрова Туйара Никоновна, младший научный сотрудник лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» Минобрнауки РФ, Якутск. 677010, г. Якутск, ул. Сергеевское шоссе, 4

Сокогуртов Денис Андреевич, клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Петроверигский переулок, д.10, стр.3

Comorbidity in elderly surgical patients

A.S. Seyalova, N.M. Krasnova, T.N. Aleksandrova, D.A. Sokorutov

Authors performed a retrospective analysis of 119 electronic medical records of elderly patients who were treated in the surgical departments of a multiprofile hospital. Analyzed data included demographic data, main diagnosis and co-existing pathology according to ICD-X classes. Comorbidity was assessed by Charlson comorbidity index and the geriatric variant of the cumulative comorbidity index (CIRS-G).

Comorbidity was detected in 100% of patients admitted to the multiprofile hospital for acute surgical pathology. The average number of diseases in one patient was 8.0 ± 3.09 . The average mortality index on the Charlson scale was 5.10 ± 1.60 (from 2 to 8) points. The average total score was $26,38 \pm 4,76$ points with a severity index of $5,64 \pm 0,47$.

A positive correlation was established between the Charlson index and the age indicators and the number of diseases, as well as between the total CIRS-G scores, the total number of categories with the CIRS-G pathology and the severity index.

The necessity of co-morbidity assessment methods implementation into clinical practice (in particular, into surgical) is dictated by need of lethal risk assessment at patient admission and would allow to develop the optimal treatment tactics, justify more aggressive treatment approach and optimize economical expenses.

Keywords: comorbidity, polypragmasia, elderly patients, comorbidity assessment.

Современные демографические тенденции во всех высокоразвитых странах мира характеризуются старением населения и увеличением числа людей пожилого возраста. Пациенты пожилого возраста – особая категория. Доказано, что количество заболеваний увеличивается с возрастом. Более чем у 50% пожилых пациентов имеются, в среднем, 3–4 хронических заболевания (коморбидность) [1]. Отметим, что у пациентов с коморбидными заболеваниями прогрессивно увеличивается трехлетняя смертность, при наличии двух и более болезней она достигает 82% [2].

Термин «коморбидность» (от лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь) был предложен в 1970 г. американским исследователем эпидемиологии неинфекционных заболеваний А. Файнштейном, который понимал под этим дополнительные клинические состояния, уже существующие или возникшие на фоне текущего заболевания и всегда отличающиеся от него [3]. Позже Н. С. Kraemer и М. van den Akker (1995, 1996 гг.) пересмотрели данное определение и предложили обозначить коморбидность как сосуществование двух и более именно хронических заболеваний у одного пациента.

Известно, что коморбидная патология не представлена в МКБ-10, но, несмотря на это, она должна учитываться во врачебной практике, в частности в хирургической. Пожилые пациенты хирургического профиля отличаются тем, что развитие острого заболевания, требующего оперативного лечения, манифестирует на фоне коморбидной патологии. Сопутствующие заболевания не только изменяют клиническую картину острой хирургической патологии, затрудняет лечебно-диагностический процесс, но и усугубляют ее характер и тяжесть. Коморбидность является независимым фактором

риска летального исхода и существенно влияет на прогноз заболевания и жизни, в том числе у пациентов хирургического профиля [5]. По данным Агзамовой М. Н. и соавт., в подавляющем большинстве случаев причиной смерти пациентов в неотложной хирургии являются различные сопутствующие заболевания, а не основное заболевание. В структуре летальности от острых хирургических заболеваний органов брюшной полости значительная доля (43%) приходилась на лиц пожилого и старческого возраста [6], поэтому сопутствующие заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо учитывать при диагностике и лечении основного заболевания с целью определения оптимальной тактики ведения и отдаленного прогноза с целью снижения послеоперационных осложнений и летальности.

Цель исследования

Изучить распространенность, структуру и степень тяжести коморбидного статуса у хирургических пациентов 65 лет и старше.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 119 медицинских карт стационарных больных в возрасте 65 лет и старше, находившихся на лечении в отделениях хирургического профиля. Средний возраст пациентов составил $76,05 \pm 7,39$ лет, из них мужчин – 21,0% (25/119), женщин – 79,0% (94/119). Учитывались демографические данные, основной диагноз, сопутствующая патология по шкале Charlson и гериатрический вариант кумулятивного индекса коморбидности CIRS-G на каждого пациента. Коморбидность

Диагнозы у пациентов старше 65 лет, послужившие причиной госпитализации

Диагнозы по международной классификации болезней		Абсолютное число (%)
Болезни органов пищеварения		
K20-K31 Болезни пищевода	K22 Другие болезни пищевода	3 (2,5)
K40-K46 Грыжи	K42 Пупочная грыжа	3 (2,5)
	K43 Грыжа передней брюшной стенки	3 (2,5)
K35-K38 Болезни аппендикса [червеобразного отростка]	K35 Острый аппендицит	6 (5,0)
K80-K93 Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы	K80 Желчнокаменная болезнь [холелитиаз]	50 (42,0)
	K 85 Острый панкреатит	12 (10,5)
	K83 Другие болезни желчевыводящих путей	6 (5,0)
Болезни органов дыхания		
J90-J94 Другие болезни плевры	J93 Пневмоторакс	3 (2,5)
Новообразования		
C00-C97 Злокачественные новообразования	C16 Злокачественное новообразование желудка	3 (2,5)
	C22 Злокачественное новообразование печени	3 (2,5)
	C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы	3 (2,5)
Травмы, отравления и некоторые другие воздействия внешних причин		
S20-S29 Травмы грудной клетки	S20 Ушиб грудной клетки	3 (2,5)
	S22 Перелом ребер, грудины и грудного отдела позвоночника	3 (2,5)
Болезни системы кровообращения		
I70-I79 Болезни артерий, артериол и капилляров	I70 Атеросклероз	6 (5,0)
I80-I89 Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов, не классифицированные в других рубриках	I80 Флебит и тромбофлебит	6 (5,0)
	I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей	6 (5,0)

регистрировали по количеству классов МКБ-10 у одного пациента, изучали ее структуру и частоту, рассчитывались индекс коморбидности Charlson и гериатрический вариант кумулятивного индекса коморбидности CIRS-G.

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью пакета Statistica 13.3, Microsoft Excel с использованием непараметрических методов с вычислением средних величин (M) и стандартного отклонения выборки (STD), коэффициента ранговой корреляции Спирмена, t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что частыми причинами госпитализации в отделения хирургического профиля являлись болезни органов пищеварения: в 70% случаев (83/119), из них в 42% (50/83) – желчнокаменная болезнь, которая в 22%

случаев (11/50) осложнялась механической желтухой, 8% (4/50) – холангитом. Диагнозы у пациентов старше 65 лет, послужившие причиной госпитализации, представлены в таблице 1. У хирургических пациентов были выявлены следующие осложнения: перитонит в 6,7% случаев (8/119), отек легкого (2,5%, 3/119), отек головного мозга (2,5%, 3/119), полиорганная недостаточность (2,5%, 3/119).

Коморбидность была выявлена у всех пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу хирургической патологии. Среднее число заболеваний у одного пациента составляло $8,0 \pm 3,09$. Два заболевания диагностировали у 5% пациентов (6/119), от трех до пяти – у 32,8% (39/119), от шести до восьми – у 37,0% (44/119), более восьми – у 25,2% (30/119). Наиболее часто в пожилом возрасте хирургическая патология сочеталась с болезнями системы кровообращения. Структура сопутствующих заболеваний представлена в таблице 2.

У пожилых пациентов коморбидность – один из главных факторов, определяющих результат лече-

Табл. 2

Сопутствующие заболевания у пациентов старше 65 лет с хирургической патологией

Сопутствующие заболевания	Диагнозы по МКБ	Абсолютное число (%)
Болезни системы кровообращения	I10–I15 Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	92 (77,3)
	I20–I25 Ишемическая болезнь сердца	74 (62,2)
	I50 Сердечная недостаточность	65 (54,6)
	I70 Атеросклероз	33 (27,7)
	I67 Другие цереброваскулярные болезни	21 (17,6)
	I69 Последствия цереброваскулярных болезней	18 (15)
	I48 Фибрилляция и трепетание предсердий	6 (5)
Болезни органов пищеварения	K20 Эзофагит	27 (22,7)
	K25 Язва желудка	3 (2,5)
	K 29 Гастрит и дуоденит	65 (54,6)
	K86 Другие болезни поджелудочной железы	12 (10,1)
	K63 Другие болезни кишечника	3 (2,5)
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	E10–E14 Сахарный диабет	21 (17,6)
	E65–E68 Ожирение и другие виды избыточности питания	18 (15)
	E00–E07 Болезни щитовидной железы	3 (2,5)
Болезни органов дыхания	J42 Хронический бронхит неуточненный	15 (12,6)
	J15.9 Бактериальная пневмония неуточненная	6 (5)
	J44 Другая хроническая обструктивная легочная болезнь	3 (2,5)
	J47 Бронхоэктатическая болезнь	3 (2,5)
Болезни мочеполовой системы	N10–N16 Тубулоинтерстициальные болезни почек	51 (42,9)
	N20–N23 Мочекаменная болезнь	6 (5)
	N25–N29 Другие болезни почек и мочеточника	3 (2,5)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M15–M19 Артрозы	18 (15)
	M05–M14 Воспалительные полиартропатии	6 (5)
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	D50–D53 Анемии	21 (17,6)
	D65–D89 Нарушения свертываемости крови, пурпура и другие геморрагические состояния	3 (2,5)
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	B15–B19 Вирусный гепатит	12 (10,1)
Новообразования	C00–C97 Злокачественные новообразования	12 (10,1)
	D10–D36 Доброкачественные новообразования	24 (20,2)
Психические расстройства и расстройства поведения	F00–F09 Органические, включая симптоматические, психические расстройства	3 (2,5)

ния и прогноз. На протяжении последних десятилетий зарубежными исследователями делались многочисленные попытки количественной оценки клинической и прогностической значимости, имеющейся у пациентов коморбидной патологии. С этой целью были разработаны ряд индексов и систем. Основными из них являются следующие: индекс Kaplan-Feinstein, индекс сосуществующих болезней ICED, индекс GIC, система CIRS-G и другие [7].

Среди наиболее применяемых систем для оценки

отдалённого прогноза пациентов наиболее распространён индекс Charlson, который был предложен в 1987 г. профессором Mary Charlson. Он используется для прогноза летальности и представляет собой балльную систему оценки наличия определённых сопутствующих заболеваний. При его расчёте суммируют баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляют 1 балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (т.е., 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 бал-

ла, 70 лет – 3 балла и т.д.). Именно возраст является единственным неустраняемым предиктором частоты коморбидной отягощенности. Поэтому главным отличием индекса Charlson считается возможность оценки возраста пациента и определения летальности, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах – 26%, при 3–4 баллах – 52%, а при сумме более 5 баллов – 85%.

Исследование показало, что средние значения индекса Charlson у женщин составил $6,44 \pm 1,50$, у мужчин – $5,75 \pm 1,28$, общие – $6,10 \pm 1,60$ баллов. Прогноз летальности, рассчитываемый по данному индексу, 1–2 балла выявлен в 7,6% случаев (9/119), 3–4 балла – в 45,4% случаев (54/119), более 5 баллов – в 47% случаев (56/119). При этом, средний возраст пациентов, получивших 5 и более баллов и имеющих прогноз летальности 85%, составил $79,85 \pm 6,29$ лет, а пациентов, получивших 3–4 балла, с прогнозом летальности 52% – $72,35 \pm 6,52$ года. По нашим данным, женщины имели более высокий риск летального исхода по сравнению с мужчинами ($75,94 \pm 16,54$ и $57,00 \pm 19,47$, соответственно, общий – $72,15 \pm 18,55$). Таким образом, высокие баллы (5 и более баллов) имеют неблагоприятный прогноз не только за счет количества сопутствующих заболеваний, но и возраста пациентов.

Метод измерения коморбидности – система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), разработанная в 1968 г. B.S. Linn, которая позволяет оценить количество и тяжесть хронических заболеваний. В 1991 г. M.D. Miller опубликовал модифицированную шкалу CIRS для пожилых пациентов – CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics). В шкале оценивается состояние каждой из систем органов, при этом «0» соответствует отсутствию заболеваний выбранной системы, «1» – легким отклонениям от нормы или перенесенным в прошлом заболеваниям, «2» – болезни, нуждающейся в назначении медикаментозной терапии, «3» – заболеванию, ставшему причиной инвалидности, а «4» – тяжелой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии. Сумма баллов может варьировать от 0 до 56. Данные по системе CIRS-G, учитывающей возраст и специфику болезней пожилого возраста указывают на худший прогноз исхода заболеваний при максимальных суммарных баллах.

Суммарный балл по системе CIRS-G у женщин хирургического профиля составил $26,56 \pm 4,79$, у мужчин – $27,63 \pm 4,90$, общий – $26,38 \pm 4,76$ баллов при индексе тяжести $5,64 \pm 0,47$. В среднем у одного пациента насчитывалось $8,18 \pm 1,69$ категорий с патологией, из них категорий с уровнями тяжести «3» и «4» – $5,23 \pm 1,61$.

Пациенты хирургического профиля имеют средние показатели коморбидности, но высокий риск летального исхода, что обусловлено не столько количеством заболеваний и возрастом, сколько тяжестью хронических заболеваний, которые учитываются при подсчете баллов по системе CIRS-G.

В рамках исследования также проводился кор-

реляционный анализ индекса коморбидности M. Charlson и CIRS-G. Установлена положительная корреляция между индексом M. Charlson и показателями возраста ($r=0,629$, $p<0,05$) и количеством заболеваний ($r=0,561$, $p<0,05$), а также между суммарными баллами CIRS-G ($r=0,643$, $p<0,01$), общим числом категорий с патологией CIRS-G ($r=0,546$, $p<0,01$) и индексом тяжести ($r=0,403$, $p<0,05$). Риск летального исхода, определяемый по индексу M. Charlson, имеет корреляционную связь с количеством заболеваний ($r=0,545$, $p<0,05$), суммарными баллами CIRS-G ($r=0,539$, $p<0,05$), общим числом категорий с патологией CIRS-G ($r=0,439$, $p<0,05$).

Таким образом, индекс коморбидности Charlson и система CIRS-G должны использоваться у пожилых с целью оценки коморбидного статуса и определения риска летального исхода, в частности в хирургической практике. Их внедрение даст возможность выработать оптимальную тактику ведения таких пациентов, позволит обосновать ранний и более агрессивный подход, а также оптимизирует экономические затраты [8, 9].

Выводы

Приведенное клиническое исследование показало, что у лиц пожилого возраста хирургического профиля в 100% случаев диагностировались сопутствующие заболевания. При расчете индексов коморбидности Charlson и CIRS-G были получены средние показатели коморбидности ($6,10 \pm 1,60$ и $26,38 \pm 4,76$ баллов, соответственно). Высокий риск летального исхода, даже при эффективно проведенных хирургических вмешательствах, у пациентов старше 65 лет ($72,15 \pm 18,55$) обусловлен сопутствующими хроническими заболеваниями и их тяжестью, что подтверждается индексом Charlson и кумулятивным индексом коморбидности CIRS-G.

Для снижения рисков хирургического лечения (в том числе и послеоперационных осложнений) необходима тщательная оценка соматического статуса до операции, своевременная коррекция сопутствующей патологии при участии профильных специалистов, адекватная предоперационная подготовка, выбор оптимального объема оперативного вмешательства.

Литература

1. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity, JAGS, 2012.
2. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовой Н.И. Медицина XXI века: в фокусе коморбидность // Университетская медицина Урала. – 2017. – № 2 (9). – Т. 3. – С. 27-31.
3. Наумова А.А., Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 105.
4. Кирицина И.А., Габдрафикова Ю.С. О проблемах выбора рациональных комбинаций лекарственных средств в гериатрии // Теоретические и прикладные аспекты современной науки: материалы IV Международной научно-практической конференции. – Белгород. – 2014. – ч. 2. – С. 16-19.
5. Стяжкина С.Н., Чернышова Т.Е., Леднева А.В., Федорова Е.В.,

Хохрякова Ю.А. Коморбидность в urgentной хирургии при гнойно-воспалительных процессах брюшной полости // Научный альманах. – 2016. – № 4-3 (18). – С. 383-388.

6. Азамова М. Н., Тужтумурод З. З., Абдурахмонова Р., Исмаилов Ф. М. Urgentные хирургические заболевания органов брюшной полости и анализ их летальности // Молодой ученый. – 2016. – № 10. – С. 457-460.

7. Оганов Р.Г., Денисов П.Н. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16 (6). – С. 5-56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.

8. Kirkhus L, Jordboy M, Benth JS, Rostoft S, Selbæk G, et al. Compar-

ing comorbidity scales: attending physician score versus the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics. J Geriatr Oncol 7. 2016; 90-98. doi: 10.1016/j.jgo.2015.12.003.

9. Osborn IV KP, Nothelle S, Slaven JE, Montz K, Hui S, et al. (2017) Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) can be Used to Predict Hospital Outcomes in Older Adults. J Geriatr Med Gerontol 3:030. doi: [10.23937/2469-5858/1510030](https://doi.org/10.23937/2469-5858/1510030).

Изучение функциональных показателей внешнего дыхания и качества жизни у больных с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Н.А. Шадчнева¹, В.С. Соломенная², К.В. Феськова²

Studying of the functional indicators of external respiration and quality of life in patients with the combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

N.A. Shadchneva, V.S. Solomennaya, K.V. Feskova

¹ ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница»,

² Кафедра внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, качество жизни, тяжесть течения, уровень контроля

Резюме

Изучение функциональных показателей внешнего дыхания и качества жизни у больных с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Н.А. Шадчнева, В.С. Соломенная, К.В. Феськова

Статья посвящена изучению качества жизни, уровня контроля, тяжести течения патологии дыхательной системы у больных с сочетанием бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По данным статистики, ХОБЛ страдают 230 млн человек, бронхиальной астмой — 300 млн человек в мире. Каждому заболеванию присущи свои фенотипы, но у 10–20% больных присутствуют признаки как ХОБЛ, так и БА. Сочетание нескольких факторов приводит к значительному снижению показателей функции внешнего дыхания, качества жизни пациентов, частым обострениям, ранней летальности. Изучение особенностей сочетания БА и ХОБЛ поможет практическому врачу в идентификации таких пациентов и дифференцированному подходу к адекватной терапии. В ходе работы было обследовано 25 больных (возраст 40 до 77 лет) с сочетанием БА и ХОБЛ. Проведено исследование функции внешнего дыхания с определением объема форси-

Шадчнева Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2 Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: shadchneva@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Соломенная Виктория Сергеевна – студентка Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: solomennaya.vika@yandex.ua, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Феськова Кристина Викторовна – студентка Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: kristinafeskovaa@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

рованного выдоха в секунду, форсированной жизненной емкости легких, модифицированного индекса Тиффно, использованы опросники: Asthma Control Test (ACT), Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test, исходный индекс одышки. Диагнозы БА и ХОБЛ были установлены в соответствии с Российскими и Международными рекомендательными документами GINA 2018 и GOLD 2018. Стаж курения вычислялся из расчета индекса пачка/лет. При исследовании обнаружено значительное влияние респираторной патологии на качество жизни пациентов: по результатам ACT, отмечается трехкратное снижение результатов при БА 4 степени в сравнении с БА 3 степени, что клинически выражается полной потерей контроля над течением патологии; двукратное увеличение результатов, выражающееся усилением негативного влияния на качество жизни сопутствующей ХОБЛ; увеличение степени одышки при БА 4 степени в сравнении с БА 3 степени. В проведенном исследовании выявлена обратная зависимость между степенью тяжести ХОБЛ и уровнем контроля БА – при ХОБЛ категории D у всех пациентов отмечалось полное отсутствие контроля в течении БА.

Результаты исследования демонстрируют необходимость тщательного наблюдения за данной категорией больных в амбулаторных условиях с целью улучшения качества жизни, предупреждения обострений БА и замедления прогрессирования ХОБЛ.

Abstract

Studying of the functional indicators of external respiration and quality of life in patients with the combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

N.A. Shadchneva, V.S. Solomennaya, K.V. Feskova

The article is devoted to studying the quality of life, the level of control, the severity of the pathology of the respiratory system in patients with a combination of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (CORD). According to statistics, COPD affects 230 million people, asthma – 300 million people in the world. Each disease has its own phenotypes, but in 10–20% of patients there are signs of both COPD and asthma. Combined forms of BA and COPD most often develop by summing up several risk factors, the most significant of which are smoking, inadequate therapy of BA in the onset of the disease, recurrent respiratory infections, occupational hazards. Tobacco smoke, which is a source of oxidants, causes oxidative stress, irreversibly damaging the lung parenchyma due to an imbalance in the «proteolysis-antiproteolysis» system, leading to hyperinflation, disrupting the local immune response. These mechanisms form the basis of the development of COPD and contribute to the formation of an irreversible component of obstruction in asthma. The implementation of each individual factor depends on the patient's genotype. The combination of several factors leads to a significant decrease in indicators of respiratory function, quality of life of patients, frequent exacerbations, early mortality. According to various observations, upon adherence of asthma to COPD, wavy symptoms associated with bronchial obstruction, paroxysmal nocturnal symptoms appear, and the need for bronchodilators increases. The study of the characteristics of the combination of asthma and COPD will help the practitioner in identifying such patients and a differentiated approach to adequate therapy. The study examined 25 patients (age 40 to 77 years) with a combination of asthma and COPD. The study of respiratory function (LF) with the definition of forced expiratory volume per second, forced lung capacity, modified Tiffno index, questionnaires were used: Asthma Control Test, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test, initial dyspnea index (mMRC). The diagnoses of BA and COPD were established in accordance with the Russian and International GINA 2018 and GOLD 2018 reference documents. The smoking experience was calculated based on the pack index / year. The results of the study demonstrate the need for careful monitoring of this category of patients in ambulatory conditions in order to improve the quality of life, prevent exacerbations of asthma and slow the progression of COPD.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, quality of life, severity of course, level of control

В настоящее время сочетание бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является важной проблемой в современной пульмонологии. Ранее широко используемый термин «БА-ХОБЛ overlap синдром» в соответствии с GINA 2018 более не рекомендуется использовать. Данное определение не подразумевает наличия отдельной нозологии, а включает пациентов с несколькими различными формами (фенотипами) заболеваний дыхательных путей, вызванных воздействием целого ряда основных факторов. Так постоянное ограничение воздушного потока выявляют:

- у некоторых детей с астмой (McGeachie M.J. et al., 2016);
- у многих взрослых с БА (Lange P. et al., 2015);
- у пациентов, достигших совершеннолетия, с низкой функцией легких и закономерным ее снижением с течением времени (Lange P. et al., 2015);
- у пациентов, достигших совершеннолетия, с нормальной функцией легких и быстрым ее снижением с течением времени (Lange P. et al., 2015) [1, 5].

По данным статистики ВОЗ, ХОБЛ страдают 230 млн человек, бронхиальной астмой — 300 млн человек в мире. Каждому заболеванию присущи свои фенотипы, но у 10–20% больных присутствуют признаки как ХОБЛ, так и БА (GINA, 2018) [1]. Сочетанные формы БА и ХОБЛ чаще всего развиваются при суммировании нескольких факторов риска, наиболее значимые из которых — курение, неадекватная терапия БА в дебюте заболевания, рецидивирующие респираторные инфекции, профессиональные вредности. Однако реализация каждого отдельно взятого фактора зависит от генотипа пациента. Сочетание нескольких факторов приводит к значительному снижению показателей функции внешнего дыхания (ФВД), качества жизни пациентов, частым обострениям, ранней летальности (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD). По данным различных наблюдений, в том числе проведенных в Рязанском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова (О.М. Урясьев, С.В. Фалетрова, Л.В. Коршунова), при присоединении БА к ХОБЛ появляются волнообразные симптомы, связанные с бронхиальной обструкцией, пароксизмальные ночные симптомы, повышается потребность в бронходилататорах.

Табачный дым, являющийся источником оксидантов, вызывает оксидативный стресс, необратимо повреждая паренхиму лёгких вследствие дисбаланса в системе «протеолиз-антипротеолиз», приводя к гиперинфляции, нарушая местный иммунный ответ. Эти механизмы составляют основу развития ХОБЛ и способствуют формированию необратимого компонента обструкции при БА.

Изучение особенностей сочетания БА и ХОБЛ поможет практическому врачу в идентификации таких пациентов и дифференцированному подходу к адекватной терапии.

Цель работы

Изучить особенности функциональных показателей внешнего дыхания и сравнить качество жизни больных с сочетанием БА и ХОБЛ.

Материал и методы

Обследовано 25 больных (возраст 40 до 77 лет) с сочетанием БА и ХОБЛ. Проведено исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением объема форсированного выдоха в секунду (ОФВ1%), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), модифицированного индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) [3], использованы опросники: Asthma Control Test (ACT), Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT), исходный индекс одышки (mMRC). Диагнозы БА и ХОБЛ были установлены в соответствии с Российскими и Международными рекомендательными документами GINA 2018 и GOLD 2018. Стаж курения вычислялся из расчёта индекса пачка/лет (произведение общего стаж курения и количества ежедневно выкуриваемых сигарет (в среднем), поделённое на 20).

Установление категории ХОБЛ проводилось согласно рекомендательному документу GOLD 2018, согласно которому:

Категория А:

- Число баллов по опроснику mMRC – 0-1/Число баллов по опроснику CAT < 10;
- Число обострений в течение года – 0-1;
- Степень бронхообструкции по данным спирометрии – 1-2 степени.

Категория В:

- Число баллов по опроснику mMRC ≥ 2 / Число баллов по опроснику CAT ≥ 10 ;
- Число обострений в течение года – 0-1;
- Степень бронхообструкции по данным спирометрии – 1-2 степени.

Категория С:

- Число баллов по опроснику mMRC – 0-1 /Число баллов по опроснику CAT < 10;
- Число обострений в течение года >2;
- Степень бронхообструкции по данным спирометрии – 3 – 4 степени.

Категория D:

- Число баллов по опроснику mMRC ≥ 2 / Число баллов по опроснику CAT ≥ 10 ;
- Число обострений в течение года >2;
- Степень бронхообструкции по данным спирометрии – 3 – 4 степени [2, 4].

Степень тяжести БА оценивалась по GINA 2018:

Ступень 1. Интермиттирующая астма

- Приступы болезни возникают редко (менее одного раза в неделю)
- Короткие обострения
- Ночные приступы болезни возникают редко (не чаще двух раз в месяц)
- ОФВ1 или ПСВ более 80% от нормы
- Разброс ПСВ менее 20%

Ступень 2. Лёгкая персистирующая астма

- Симптомы болезни возникают чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день
- Обострения могут нарушать сон больного, угнетать физическую активность
- Ночные приступы болезни возникают, по меньшей мере, 2 раза в месяц
- ОФВ1 или ПСВ более 80% от нормы
- Разброс ПСВ 20-30%

Ступень 3. Персистирующая астма средней тяжести

- Приступы астмы возникают практически ежедневно
- Обострения нарушают сон больного, снижают физическую активность
- Ночные приступы болезни случаются очень часто (чаще 1 раза в неделю)
- ОФВ1 или ПСВ снижаются до показателей от 60% до 80% от нормальной величины
- Разброс ПСВ более 30%

Ступень 4. Тяжёлая персистирующая астма

- Приступы болезни возникают ежедневно
- Ночные приступы астмы случаются очень часто
- Ограничение физической активности
- ОФВ1 или ПСВ составляют около 60% от нормы
- Разброс ПСВ более 30% [1, 5].

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что клиническая категория В ХОБЛ по GOLD среди всех

пациентов составила 44%, категория С – 24%, категория D – 32%. При определении степени присоединившейся БА в 44% выявлена персистирующая астма средней степени тяжести, в 56% – тяжёлая персистирующая астма.

Стаж курения у обследуемых пациентов варьировал от 15 до 30 лет, индекс курильщика – от 15 до 20, что является весьма значимым фактором формирования микст-синдрома.

При изучении ФВД выявлено снижение спирометрических показателей, соотношение ОФВ1 к ФЖЕЛ составило менее 70% с обратимой обструкцией. Средние значения всех обследуемых: ОБО – 24,2±10%, ОФВ1 – 55,0±33%, ФЖЕЛ – 80,52±28,5%, индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) – 50,6±17,6%.

По результатам исследования функции внешнего дыхания, выявлено почти двукратное снижение ОФВ1 и снижение ОФВ1/ФЖЕЛ в 1,5 раза у пациентов с БА 4 ступени в сравнении с БА 3 ступени, а также с ХОБЛ категории D в сравнении с ХОБЛ категории В. Динамика снижения ФЖЕЛ была не столь значительной: с 92,3±7,7% до 71,2±30,8% при БА и с 86,9±13,1% до 71±31% при ХОБЛ.

Все пациенты получали тройную комбинированную терапию: β2-агонисты длительного действия, М-холинолитики длительного действия и топические стероиды. У 76% пациентов клиническое течение характеризовалось частыми обострениями (более 2 раз в год) с применением антибактериальных препаратов и системных стероидов.

Всем больным проведена оценка влияния исследуемой патологии на качество жизни:

По АСТ наблюдался неполный контроль (20-24 баллов, 17±7) течения БА у 28% обследуемых и полное отсутствие контроля (<19 баллов, 6±6) над БА у 72%;

По САТ наблюдалось незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента (0-10 баллов, 7±2) у 24% обследуемых, умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента (11-20 баллов, 15±10) – 44%, сильное влияние (21-30 баллов, 26±3) – 20%, чрезвычайно сильное (31-40 баллов, 34±2) – 12%;

По mMRC степень тяжести одышки составила: 1 степень – 28%, 2 степень – 24%, 3 степень – 36%, 4 степень – 12%.

Табл.1

Результаты спирометрического исследования обследуемых пациентов

	Количество пациентов	ОФВ1, %	ФЖЕЛ, %	ОФВ1/ФЖЕЛ	АСТ, баллы	САТ	mMRC
БА 3 ступень	11	73,5±9,5	92,3±7,7%	61,3±5,9%	17±7	11±6	2
БА 4 ступень	14	40,5±18,5	71,2±30,8%	42,8±10,8%	6±6	22±14	3
ХОБЛ категория В	11	68±18%	86,9±13,1%	58,0±7,7%	15±10	15±3	2
ХОБЛ категория С	6	60,6±14,6	81,5±16,5%	58,6±8,6%	11±5	7±2	1
ХОБЛ категория D	8	33±11	71±31%	35,4±3,7%	6±1	29±8	3
Всего	25	55,0±33	80,52±28,5%	50,6±17,6%	12±10	17±15	2

Обнаружено значительное влияние респираторной патологии на качество жизни пациентов. В частности, по результатам АСТ отмечается трехкратное снижение результатов при БА 4 ступени (АСТ– 6+6) в сравнении с БА 3 ступени (АСТ– 17+7), что клинически выражается полной потерей контроля над течением патологии; двукратное увеличение результатов САТ (БА 4 ступени – 22+14, БА 3 ступени 11+6), выражающееся усилением негативного влияния на качество жизни сопутствующей ХОБЛ; увеличение степени одышки при БА 4 ступени в сравнении с БА 3 ступени (табл.1). При сравнении результатов mMRC, АСТ и САТ у больных с ХОБЛ категорий В и D отмечается незначительное ухудшение числовых результатов опросников, не отражающихся на изменении контроля БА, степени одышки и влияния ХОБЛ на жизнь пациентов.

В ходе исследований было выявлено ощутимое взаимноеотягощение ХОБЛ и БА: у пациентов с ХОБЛ категории В неконтролируемое течение БА было выявлено у 64% данной группы, у 36% наблюдался частичный контроль БА, степень одышки по mMRC – 2; при ХОБЛ категории D все исследуемые пациенты отмечали полное отсутствие контроля в течении БА, степень одышки по mMRC – 3; у пациентов с диагностированной БА 3 ступени отмечалось умеренное влияние ХОБЛ на жизнь (11+6 баллов по САТ), при БА 4 ступени – сильное влияния (22+14 балла по САТ).

Выводы

В проведенном исследовании выявлена обратная зависимость между степенью тяжести ХОБЛ и уровнем контроля БА – при ХОБЛ категории D у всех пациентов отмечалось полное отсутствие контроля в течении БА.

Полное отсутствие контроля у 72% пациентов с БА демонстрирует необходимость тщательного наблюдения данной группы в амбулаторных условиях с целью улучшения качества жизни, предупреждения обострений и замедления прогрессирования ХОБЛ.

Литература

1. Бронхиальная астма (пересмотр 2016) – Клинические рекомендации профессиональных ассоциаций: МОО Российское Респираторное Общество; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов – 67 с.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких (пересмотр 2016) – Клинические рекомендации профессиональных ассоциаций: МОО Российское Респираторное Общество – 68 с.
3. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии – Клинические рекомендации профессиональной ассоциации: МОО Российское Респираторное Общество – 2016. – 36 с.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2018 report. – 142 p.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018 update – 162 p.

Изучение церебропротекторных свойств некоторых флавоноидов и производных коричной кислоты на модели фокальной ишемии головного мозга крыс

А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, С.А. Нигарян

Study of cerebroprotective properties of certain flavonoids and derivatives of borin acid on a model of rats brain ischemia

A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov, S.A. Nigaryan

Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Пятигорск

Ключевые слова: ишемия, мексидол, флавоноиды, теофлавин, диосмин, коричная кислота, сорбиновая кислота

Резюме

Изучение церебропротекторных свойств некоторых флавоноидов и производных коричной кислоты на модели фокальной ишемии головного мозга крыс

А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, С.А. Нигарян

Данная экспериментальная статья содержит результаты изучения церебропротекторных свойств некоторых флавоноидов (теофлавин, диосмин), а также производных фенилпропаноидов (коричная и сорбиновая кислоты) в условиях фокальной ишемии головного мозга крыс. Эксперимент был выполнен на 42 крысах-самцах линии Wistar, предварительно рандомизированных в соответствии с их поведенческой активностью. Изучаемые соединения вводились на протяжении трех дней интрагастрально в дозировке 100 мг/кг после воспроизведения фокальной ишемии головного мозга. В качестве референтного препарата был выбран Мексидол (100 мг/кг). Оценку фармакологической активности веществ изучали в тестах на ноотропную активность УРПИ и ТЭИ, через серию биохимических тестов: лактат, пируват, гомоцистеин. Кроме этого, оценивали влияние данных соединений на отек и некроз мозговой ткани. Результаты исследования показали, что в экспериментальных условиях все изучаемые соединения улучшают энергообмен головного мозга, уменьшая образование лактата, пирувата, гомоцистеина. Исследуемые вещества также уменьшали уровень образования отека и степень некротизированности мозговой ткани. В тестах

Воронков Андрей Владиславович – доцент, д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института. Контактная информация: e-mail: prohor77@mail.ru, пр. Калинина, 11, Пятигорск, Ставропольский край, Россия, 357500

Поздняков Дмитрий Игоревич – преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института. Контактная информация: e-mail: rozdniaskow.dmitry@yandex.ru, пр. Калинина, 11, Пятигорск, Ставропольский край, Россия, 357500

Нигарян Сирануш Артуровна – аспирант первого года обучения кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института. Контактная информация: e-mail: 79682650210@yandex.ru, пр. Калинина, 11, Пятигорск, Ставропольский край, Россия, 357500

УРПИ и ТЭИ практически у всех соединений также отмечена тенденция к сохранению памятного следа у животных. Опираясь на результаты нашего исследования, можно говорить о перспективности дальнейшего углубленного изучения данных соединений на предмет церебропротекторной активности.

Ключевые слова: ишемия, мексидол, флавоноды, теофлавин, диосмин, коричная кислота, сорбиновая кислота

Abstract

Study of cerebroprotective properties of certain flavonoids and derivatives of borin acid on a model of rats brain ischemia

A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov, S.A. Nigaryan

This experimental article contains the results of a study of the nootropic and cerebroprotective properties of certain flavonoids (theoflavin, diosmin), as well as derivatives of phenylpropanoids (cinnamic and sorbic acids) under conditions of focal ischemia in the brain of rats. The experiment was performed on 42 Wistar male rats, previously randomized according to their behavioral activity. The studied compounds were administered intragastrally for three days at a dosage of 100 mg/kg after reproduction of focal cerebral ischemia. Mexidol (100 mg/kg) was chosen as the reference drug. Evaluation of the pharmacological activity of substances was studied in tests for the nootropic activity of the CPAR and TEI, through a series of biochemical analyzes: lactate, pyruvate, homocysteine. In addition, the effect of these compounds on edema and necrosis of brain tissue was evaluated. The result of our study showed that under experimental conditions, all the studied compounds improve the energy exchange of the brain, reducing the formation of lactate, pyruvate, homocysteine. The positive effect of the studied substances was observed on the formation of edema and the degree of necrosis of the brain tissue. In tests of passive avoidance reaction and TEI, practically all the compounds also showed a tendency to improve the parameters studied: passive avoidance reaction — the time of entry into the dark compartment, TEI — the number of diving attempts, the time of latent diving of animals. Based on the results of our research, it is possible to speak about the perspectivity of the further in-depth study of these compounds for nootropic and cerebroprotective activity.

Введение

На сегодняшний день актуальным является поиск соединений растительного происхождения, на основе которых разрабатываются различные лекарственные препараты. Это связано с низкой токсичностью природных объектов, возможностью их применения в комплексной терапии, а также отсутствием или минимальным проявлением нежелательных реакций на организм [1]. В связи с этим наибольший интерес для ученых представляет обширные классы природных соединений – флавоноиды и производные фенилпропаноидов. Известно, что флавоноиды способны проявлять антиоксидантное и антирадикальное, метаболическое действие, а также улучшают функцию митохондрий [2]. Производным коричной кислоты также присущ целый ряд положительных эффектов: антиоксидантный, противовоспалительный, эндотелиопротективный [3].

В основе патогенеза ишемического инсульта, который стоит в ряду основных причин смертности и нетрудоспособности во всем мире, лежат оксидативный стресс, формирование отека головного мозга, дисфункция митохондрий, а как следствие – энергодефицит, лактатацидоз и некроз мозговой ткани [4]. Кроме того, в условиях ишемического инсульта отмечается нарушение когнитивных функций, что усложняет социальную жизнь лиц, перенесших ин-

сульт [5]. Все это создает возможность предполагать о том, что флавоноиды, а также производные фенилпропаноидов могут оказывать положительное влияние на патогенетические звенья ишемического инсульта. В этой связи нами было проведено исследование, посвященное изучению теофлавина, диосмина, коричной и сорбиновой кислот на предмет церебропротекторной активности.

Цель работы

Изучить теофлавин, диосмин, коричную и сорбиновую кислоты на предмет ноотропной и церебропротекторной активности.

Материал и методы

Эксперимент выполнялся на 42 крысах-самцах линии Wistar, разделенных на 6 равных групп (n=6). Работа с экспериментальными животными выполнялась в соответствии с общепринятыми этическими нормами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (1986) и с учетом Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997). Все манипуляции соответ-

ствовали национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Предварительно животные были рандомизированы по поведенческой активности и массе (220-240 г). Первая группа крыс – ложнооперированные (Л/О) животные. Вторая группа животных – группа негативного контроля (НК). Третья группа крыс – группа, которой вводили препарат сравнения Мексидол (100 мг/кг, Мосхимфармпрепараты, Россия) [6]. Второй и последующим группам крыс воспроизводили ишемическое повреждение головного мозга методом необратимой окклюзии правой средней мозговой артерии [7]. Исследуемые соединения в дозировке 100 мг/кг и референтный препарат вводили интрагастрально на следующие сутки после воспроизведения ишемии и далее в течение 3 суток. На четвертые сутки крыс декапитировали в условиях хлоралгидратного наркоза (350 мг/кг) и проводили оценку изменений таких показателей, как концентрация молочной и пирувиноградной кислот в сыворотке крови, величина зоны некроза и отека головного мозга, сывороточное содержание гомоцистеина. Содержание молочной и пирувиноградной кислот в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с применением стандартных наборов реактивов производства НПФ «Арбис +» (Санкт-Петербург, Россия). Для проведения оценки содержания гомоцистеина в плазме крови применяли стандартный набор реактивов «DiaSys» (Германия). Оценку степени гидратации головного мозга производили методом высушивания, для чего у животных извлекали головной мозг, инкубировали 24 часа при 60°C. Величину отека головного мозга устанавливали по разнице масс до и после инкубации [8]. Оценку зоны некроза производили трифенилтетразолиевым методом, в основе которого лежит изменение оптической плотности хлороформного экстракта формазана между некротизированным и интактным участком головного мозга [9]. Обработку результатов эксперимента проводили методом вариационной статистики с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США для операционной системы Windows). Полученные данные проверяли нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. В том случае, если данные распределения оказывались нормальными, для сравнения средних использовали ANOVA с апостериорным критерием Ньюмена-Кейсла. В случае ненормального распределения результатов опыта, дальнейшую статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В условиях фокальной ишемии головного мозга крыс наблюдалось развитие некроза мозговой ткани ($52,38 \pm 3,03$), что соответствует литературным данным [10]. Статистически значимо увели-

чивалась степень образования лактата (176,8% ($p < 0,05$)), пирувата (99,9% ($p < 0,05$)), а также гомоцистеина (352,2% ($p < 0,05$)). В тесте УРПИ после воспроизведения ишемии отмечено снижение латентного времени захода крыс в темный отсек, время подныривания животных в тесте экстраполяционного избегания было увеличено на 69,6% ($p < 0,05$) относительно ложнооперированной группы животных (рис.1, рис.2, табл.1).

В тестах на ноотропную активность практически все экспериментальные соединения проявляли положительный эффект. Так, в тесте УРПИ статистическое значимое увеличение времени латентного захода в темный отсек наблюдалось у всех исследуемых соединений. Относительно группы животных НК наибольший эффект отмечался у коричной кислоты: увеличение латентного времени в темный отсек на 215,75%, сорбиновая кислота на 206% ($p < 0,05$), диосмин на 198,78% ($p < 0,05$), теофлавин на 168,1% ($p < 0,05$). Мексидол при этом увеличивал время захода в темный отсек на 71,2% ($p < 0,05$). Оба флавоноида и производных фенилпропаноидов превосходили по своему эффекту референтный препарат: коричная кислота – на 84,4%, сорбиновая кислота – на 78,76% ($p < 0,05$), диосмин – на 74,5% ($p < 0,05$), теофлавин – на 56,63% (рис.1).

В тесте экстраполяционного избавления (ТЭИ) оценивали показатель латентного времени подныривания крыс под цилиндр. В данном тесте производные фенилпропаноидов проявили более выраженный ноотропный эффект, который проявлялся в снижении времени подныривания крыс. В сравнении с группой животных НК, у крыс, получавших сорбиновую кислоту, замечено уменьшение времени подныривания на 1270,6% ($p < 0,05$), тогда как у коричной кислоты на 350,87% ($p < 0,05$). В этих же условиях введение теофлавина относительно группы крыс НК снижало время подныривания на 259,4% ($p < 0,05$). Следует отметить, что при введении крысам диосмина, статистически значимых отличий не наблюдалось (рис.1).

Исследование флавоноидов и производных фенилпропаноидов на развитие отека головного мозга в условиях ишемии показало, что сорбиновая кислота из всех исследуемых соединений оказывала наибольшее влияние на уменьшение отека головного мозга в сравнении с группой крыс НК (на 11,2%, $p < 0,05$). Примерно в одинаковых значениях находятся показатели Мексидола, диосмина и коричной кислоты: уменьшение уровня гидратации ткани мозга животных относительно группы крыс НК на 9,4% ($p < 0,05$), 9,5% ($p < 0,05$) и 8,2% ($p < 0,05$), соответственно. При введении животным теофлавина статистически значимых результатов на данный исследуемый параметр не наблюдалось (рис.2).

В результате исследования влияния данных соединений на степень образования некроза головного мозга выявлено, что максимальные изменения (снижение) оказали сорбиновая кислота (52,6%, $p < 0,05$) и диосмин (50,3%, $p < 0,05$). В сравнении с

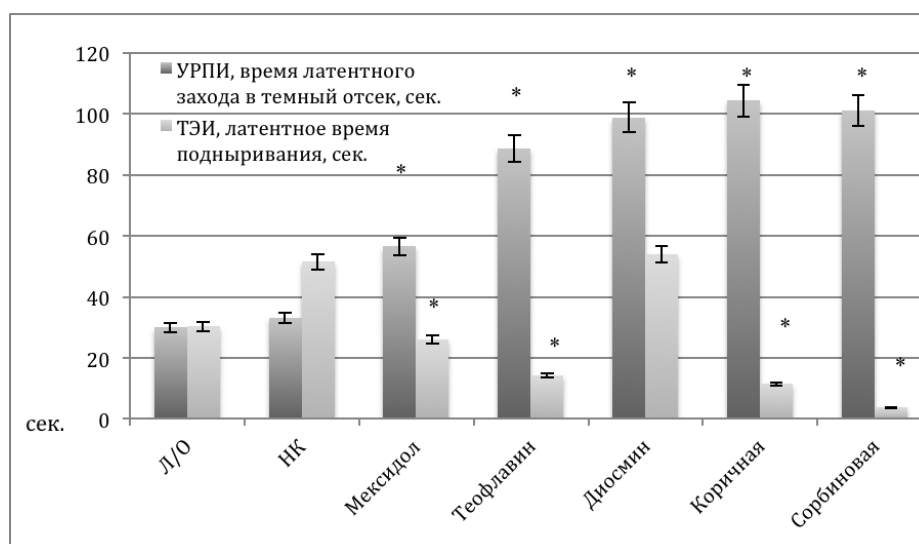


Рис. 1. Изучение влияния исследуемых соединений на предмет ноотропной активности в тестах УРПИ и ТЭИ.

Примечание: * – статистически значимо относительно НК группы крыс (критерий Ньюмена-Кейсла; $p < 0,05$);

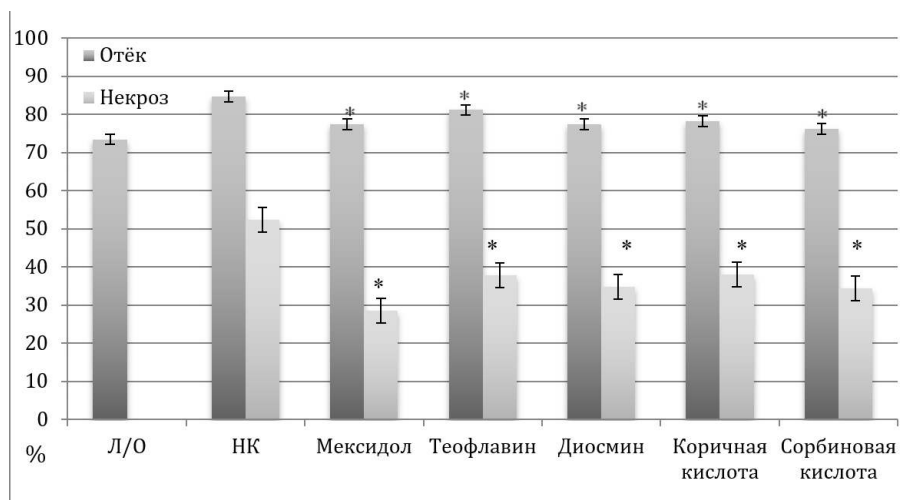


Рис. 2. Влияние исследуемых соединений на уровень образования отека и некроза мозговой ткани в условиях фокальной ишемии головного мозга. Примечание: * – статистически значимо относительно группы крыс НК (критерий Ньюмена-Кейсла; $p < 0,05$)

группой крыс НК теофлавин (38,49%, $p < 0,05$) и коричная кислота (37,87%, $p < 0,05$) также оказывали статистически значимое уменьшение формирования некроза мозговой ткани животных (рис.2)

Известно, что лактат, пируват и гомоцистеин являются важными биомаркерами различных патологических состояний, среди которых также ишемический инсульт [11]. В этой связи была проведена серия биохимических тестов, в результате которых изучали концентрацию лактата и пирувата в сыворотке крови, а также сывороточное содержание гомоцистеина. При исследовании замечено, что на степень образования лактата больше всего оказывала действие коричная кислота, уменьшая концентрацию лактата на 128,24% ($p < 0,05$) относительно группы крыс НК и на 96,2% ($p < 0,05$) относительно группы, которой вводили Мексидол. Теофлавин, сор-

биновая кислота и диосмин в несколько раз меньше снижали образование лактата относительно коричной кислоты, но в то же время статистически значимо снижали данный показатель в сравнении с группой крыс НК: на 33,48% ($p < 0,05$), 30% ($p < 0,05$) и 26,16% ($p < 0,05$), соответственно. Уменьшение образования пирувата относительно группы крыс НК отмечено при применении диосмина (117,23% ($p < 0,05$)) и сорбиновой кислоты (92,2%, $p < 0,05$). Отметим, что диосмин и сорбиновая кислота по степени уменьшения пирувата превосходит также Мексидол на 26,5% ($p < 0,05$) и 11,95% ($p < 0,05$). При введении крысам теофлавина (71,7% ($p < 0,05$)) и коричной кислоты (54,48% ($p < 0,05$)) также наблюдали статистически значимые отличия на концентрацию пирувата в сыворотке. Введение животным теофлавина и сорбиновой кислоты вызывало сни-

Влияние исследуемых соединений на изменение биохимических показателей в условиях фокальной ишемии головного мозга крыс

Исследуемый параметр	Л/О	НК	Мексидол	Теофлавин	Диосмин	Коричная кислота	Сорбиновая кислота
Лактат, ммоль/л	1,08±0,1	2,99±0,024#	2,57±0,16*	2,24±0,068*	2,37±0,1*	1,31±0,017*	2,3±0,034*
Пируват, ммоль/л	100,38±1,1	200,68±15,6#	116,89±5,82*	116,89±5,82*	92,38±3,4*	129,9±6,696*	104,41±5,82*
Гомоцистеин, нг/мл	10,27±0,675	46,44±1,054#	26,75±1,617*	26,75±1,617*	32,29±1,081*	28,65±1,25*	27,2±0,45*

Примечание: Л/О – группа ложнооперированных крыс, НК – группа крыс негативного контроля

* – статистически значимо относительно группы животных НК

– статистически значимо относительно Л/О группы животных

жение уровня образования гомоцистеина, уменьшая его содержание относительно группы крыс НК на 73,6% ($p<0,05$) и 70,7% ($p<0,05$), соответственно. Коричная кислота и диосмин также оказывали действие на данный параметр, снижая степень образования гомоцистеина на 62,1% ($p<0,05$) и 43,8% ($p<0,05$) (табл.1).

Результаты биохимических тестов в условиях фокальной ишемии головного мозга могут свидетельствовать о положительном влиянии исследуемых соединений на энергообмен головного мозга, который имеет важное значение в терапии постинсультных состояний [11]. Также, опираясь на экспериментальные данные, можно предполагать, что флавоноиды, а также производные фенилпропаноидов могут улучшать когнитивные процессы в головном мозге.

Выводы

1. При воспроизведении фокальной ишемии головного мозга наблюдается некроз мозговой ткани у крыс (52,38% ($p<0,05$)), отек (15,3% ($p<0,05$)), а также когнитивные нарушения, подтвержденные в тестах УРПИ и ТЭИ, которые проводились после операции. Отмечено ухудшение энергообмена и метаболизма головного мозга, о чем свидетельствует увеличение уровня лактата, пирувата и гомоцистеина (176,85% ($p<0,05$), 99,9% ($p<0,05$) и 352,2% ($p<0,05$), соответственно).

2. Коричная кислота уменьшала степень образования лактата на 128,24% ($p<0,05$) в сравнении с группой крыс НК, тогда как другие соединения влияли на данный показатель примерно в 4 раза ниже. Относительно группы крыс НК все исследуемые соединения уменьшали уровень пирувата в крови, но наибольший эффект оказали диосмин (117,23% ($p<0,05$)) и сорбиновая кислота (92,2% ($p<0,05$)). На уровень гомоцистеина в наибольшей степени повлияли теофлавин и сорбиновая кислота, снижая степень его образования на 73,6% ($p<0,05$) и 70,7% ($p<0,05$), соответственно. Максимальное уменьшение степени некроза головного мозга вызывало введение крысам сорбиновой кислоты (52,66% ($p<0,05$)) и диосмина (50,3% ($p<0,05$)).

3. В тесте УРПИ коричная кислота (84,4% ($p<0,05$)), сорбиновая кислота (78,7% ($p<0,05$)), диосмин (74,5% ($p<0,05$)), теофлавин (56,6% ($p<0,05$))

превышали Мексидол, увеличивая время латентного захода в темный отсек в сравнении с группой крыс, которая получала референтный препарат. В ТЭИ при введении сорбиновой кислоты (281,3% ($p<0,05$)), теофлавина (81,8% ($p<0,05$)), и диосмина (25,4% ($p<0,05$)), наблюдали уменьшение времени латентного подныривания крыс относительно группы, получавшей Мексидол. В биохимических тестах было отмечено, что введение животным коричной кислоты в большей степени, чем введение Мексидола, способствовало снижению концентрации лактата в крови (на 96,2% ($p<0,05$)) относительно группы крыс, получавшей Мексидол. Диосмин (26,5% ($p<0,05$)) и сорбиновая кислота (11,95% ($p<0,05$)) превосходили Мексидол, уменьшая уровень образования пирувата. При сравнении активности исследуемых веществ с референтным препаратом статистически значимых отличий не отмечено.

Литература

1. Aye M.M., Aung H.T., Sein M.M., Armijos C. A Review on the Phytochemistry, Medicinal Properties and Pharmacological Activities of 15 Selected Myanmar Medicinal Plants. *Molecules*. 2019. V.24. No. 2. DOI: 10.3390/molecules24020293.
2. Luo Y., Cui H.X., Jia A., Jia S.S., Yuan K. The Protective Effect of the Total Flavonoids of *Abelmoschus esculentus* L. Flowers on Transient Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury Is due to Activation of the Nrf2-ARE Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. – 2018. V.2018, Article ID 8987173, 11 pages. DOI: 10.1155/2018/8987173.
3. Ren Z., Zhang R., Li Y., Li Y., Yang Z., Yang H. Ferulic acid exerts neuroprotective effects against cerebral ischemia/reperfusion-induced injury via antioxidant and anti-apoptotic mechanisms in vitro and in vivo. *Int J Mol Med*. – 2017. V.406 No.5. P.1444-1456. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3127.
4. Wiesmann M., Nikonbashman O. Insult – Stroke. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019. V.144. No. 2. P. 93-100. DOI: 10.1055/s-0043-109378.
5. Катаева Н.Г., Корнетов Н.А., Караваева Е.В., Чистякова В.А., Елисеева А.М., Когнитивные нарушения после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010. Т.1. С. 37-41. DOI: 10.14412/2074-2711-2010-68.
6. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3, 5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia / Research Result: *Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2018. V.4. No.2. P. 1-10. DOI: 10.3897/rpharmacology.4.26519.
7. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Изучение вазодилатирующей и антитромботической функций эндотелия мозговых сосудов на различных моделях его ишемического повреждения. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 5.
8. Воронков А.В., Абаев В.Т., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И. Некоторые аспекты церебропротекторной активности 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты при ишемическом повреждении головного мозга в эксперименте // *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. – 2018. -Т.13, №1.1. – С.90-93. DOI: <https://doi.org/10.14300/mmpc.2018.13025>.
9. Назарова А.Е., Дьякова И.Н. Влияние кислоты феруловой на зону

некроза, возникающего в результате окклюзии средней мозговой артерии // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. №3. С.133-135.

10. Lambertsen K.L., Finsen B., Clausen B.H. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy? // *Acta Neuropathologica*. 2018. P.1-22. DOI: 10.1007/s00401-018-1930-z.

11. Goodwin M.L., Harris J.E., Hernández A., Gladden L.B. Blood lactate measurements and analysis during exercise: a guide for clinicians // *Journal of Diabetes Science and Technology*. — 2007. — Vol.1, №4. — P. 558-69.

DOI: 10.1177/193229680700100414.

12. Федин А.И., Тютюмова Е.А., Бадалян К.Р. Ишемический каскад в остром периоде инсульта и способы его фармакологической коррекции // *Фарматека*. — 2017. — Т. 9, № 342. — С. 99-104.

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