

ISSN 2307-5236

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

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖТЖ

№3 / 2019 год / www.crimtj.ru

Crimean Journal
of Internal Diseases

№3

ISSN 2307-5236

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

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal
of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

Выходные данные

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

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

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

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

№3, 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 20.09.2019 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 V.I. VERNADSKY,
MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY

CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский
терапевтический журнал

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

Frequency: quarterly

Published from 2004.

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

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

#3, 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

IL 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

- Профессиональные заболевания медицинских работников.....5
И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, Н.В. Жукова, Е.И. Григоренко, Ю.А. Мошко
- Дискуссионные вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии12
О.Н. Крючкова, Т.О. Кот
- Актуализация стеатоза печени с позиций его гетерогенности18
Т.А. Цапак, И.А. Иськова, В.В. Кривой, Е.И. Григоренко

Мировые новости

- Европейский кардиологический конгресс 2019 г., новые клинические рекомендации25
О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова
- Новые рекомендации по ведению пациентов с наджелудочковой тахикардией (ESC 2019). Акцент на суправентрикулярные тахикардии при врожденных пороках сердца. ...31
Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна

В помощь практическому врачу

- Фенотипические признаки метаболического синдрома у больных псориазом36
И.В. Рычкова, О.А. Притуло, А.С. Веремьев

Оригинальные исследования

- Клинико-диагностические особенности пневмонии у гематологических больных.....41
Т.Н. Александрова, И.И. Мулина, В.Н. Ядрихинская, А.Н. Санникова, С.Н. Парфенова, А.М. Попова, И.Е. Соловьева
- Синдром обструктивного апноэ сна: больше, чем «просто храп»45
О.Н. Крючкова, О.В. Котолупова, Р.М. Кадыров, Е.А. Ицкова, О.А. Сизова, Н.В. Жукова
- Краткосрочная оценка эффективности и безопасности ПУВА-терапии в комбинации с метотрексатом у больных псориазом50
Д.В. Прохоров, Е.В. Сёмкина, Г.А. Винцарская, Т.И. Кирилюк, А.А. Чопикян
- Феномен полового диморфизма и факторы риска при раке желудка.....55
О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева
- Современные аспекты возникновения и диагностики синдрома кардиостимулятора.....62
Е.А. Захарьян, А.В. Павловская, В.И. Садовой
- Клинический случай дисфагии у пациентки 65 лет66
И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.С. Работягова

Contents

Lectures and Reviews

Occupational diseases of medical workers.....	5
<i>I.L. Kiliaritskaia, E.V. Maksimova, N.V. Zhukova, E.I. Grigorenko, Y.A. Moshko</i>	
Discussion issues in the diagnosis and treatment of hypertension.....	12
<i>O.N. Kryuchkova, T.O. Kot</i>	
Actualization of liver steatosis from the point of view of its heterogeneity.....	18
<i>T.A. Tsapyak, I.A. Iskova, V.V. Kryvy, E.I. Grigorenko</i>	

World News

European congress of cardiology 2019, new clinical guidelines.....	25
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova</i>	
2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) in congenital heart defects.	31
<i>Yu.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Yu. Turna</i>	

To help the practitioner

Phenotypic signs of metabolic syndrome in patients with psoriasis	36
<i>I.V. Rychkova, O.A. Prytulo, A.S. Veremeev</i>	

Original articles

Clinical and diagnostic features of pneumonia in hematological patients.....	41
<i>T.N. Alexandrova, I.I. Mulina, V.N. Yadrikhinskaya, A.N. Sannikova, S.N. Parfenova, A.M. Popova, I.E. Solovyova</i>	
Obstructive Sleep Apnea: More Than “Just Snoring”	45
<i>O.N. Kryuchkova, O.V. Kotolupova, R.M. Kadirov, E.A. Itskova, O.A. Sizova, N.V. Zhukova</i>	
Short-term evaluation of the efficacy and safety of PUVA-therapy in combination with methotrexate in patients with psoriasis.....	50
<i>D.V. Prokhorov, E.V. Semkina, G.A. Vincerskaya, T.I. Kirilyuk, A.A. Chopikyan</i>	
The Phenomenon of Sexual Dimorphism and Risk Factors for Gastric Cancer.....	55
<i>O.V. Shtygasheva, E.S. Ageeva</i>	
Modern aspects of the origin and diagnostics of the pacemaker syndrome	62
<i>E.A. Zaharyan, A.V. Pavlovskaya, V.I. Sadovoy</i>	
A clinical case of dysphagia in a 65-year-old patient.....	66
<i>I.L. Kiliaritskaia, V.V. Krivyy, Yu.S. Rabotyagova</i>	

Профессиональные заболевания медицинских работников

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

Occupational diseases of medical workers

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

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

Ключевые слова: профессиональные заболевания, медицинские работники, условия труда, экспертиза трудоспособности

Резюме

Профессиональные заболевания медицинских работников

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

Профессиональное заболевание представляет собой функциональное расстройство организма, обострившееся ввиду систематического контакта с заведомо вредными факторами или веществами, при выполнении трудовых обязанностей. Кроме того, в эту группу входят разнообразные осложнения, связанные с хроническими отклонениями, которые уже имеют место в организме.

Если говорить о медицинских работниках, то в процессе своей трудовой деятельности последние сталкиваются с воздействием целого ряда неблагоприятных для здоровья факторов. Сфера здравоохранения считается одной из наиболее опасных в плане развития профессиональных заболеваний, поскольку сотрудники постоянно имеют дело с различными заболеваниями и электрическими, магнитными и другими приборами. Общая заболеваемость медицинских работников сравнима с таковой у работников отраслей, имеющих наиболее неблагоприятные условия труда.

В статье приводится классификация профессиональных заболеваний у медицинских работников, описываются некоторые, наиболее актуальные профессиональные заболевания, расписывается экспертная тактика при возникновении того или иного профессионального заболевания.

Для профилактики развития профессиональных заболеваний медицинские работники должны соблюдать все предписанные правила по технике безопасности, регулярно проходить медицинские осмотры, своевременно проходить обследование при появлении первых симптомов заболевания,

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

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

Жукова Наталья Валерьевна, 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: kneto2015@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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

что позволит начать лечение на ранней стадии заболевания и профилактировать развитие осложнений.

Ключевые слова: профессиональные заболевания, медицинские работники, условия труда, экспертиза трудоспособности

Abstract

Occupational diseases of medical workers

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

Occupational diseases are functional disorders of the body, exacerbated due to systematic contact with obviously harmful factors or substances, in the performance of work duties. In addition, this group includes a variety of complications associated with chronic abnormalities that already occur in the body.

If we talk about medical workers, then in the course of their labor activity, the latter are exposed to a number of factors unfavorable to health. The health sector is considered one of the most dangerous in terms of the development of occupational diseases, since employees constantly deal with various diseases and electrical, magnetic and other devices. The overall incidence of medical workers is comparable to that of workers in industries with the most unfavorable working conditions.

The article provides a classification of occupational diseases among medical workers, describes some of the most relevant occupational diseases, and expert tactics in the event of an occupational disease.

To prevent the development of occupational diseases, medical workers must comply with all the prescribed safety rules, regularly undergo medical examinations, timely screening when the first symptoms of the disease appear, which will allow treatment to begin at an early stage of the disease and prevent the development of complications.

Key words: occupational diseases, medical workers, working conditions, examination of disability

Законодательство накладывает на всех работодателей обязательства по обеспечению страхования своих работников от профессиональных заболеваний. Это связано с тем, что иногда условия труда приводят к крайне негативным последствиям для организма [1]. Если исполнение трудовых функций связано с такими неблагоприятными условиями, то велик риск получить либо обострение хронической болезни, либо заработать развитие нового заболевания, связанное с профессиональной деятельностью. Все виды трудовой деятельности человека связаны с той или иной нагрузкой и, как следствие, с получением профессиональных заболеваний и травм.

Профессиональные болезни – болезни, причиной которых являются вредные производственные факторы, внесенные в специальный список профессиональных болезней. Выделяют семь групп профессиональных заболеваний, вызываемые воздействием:

1) химических факторов – острые и хронические интоксикации, а также их последствия, протекающие с изолированным или сочетанным поражением различных органов и систем;

2) пыли – пневмокониозы – силикоз, силикатозы, металлокониозы, пневмокониозы электросварщиков и газорезчиков, шлифовальщиков, наждачников и т.д.;

3) физических факторов – вибрационная болезнь; заболевания, связанные с воздействием контактного ультразвука, – вегетативный полиневрит; снижение слуха по типу нейросенсорной тугоухости;

заболевания, связанные с воздействием электромагнитных излучений и лазерного излучения; лучевая болезнь; заболевания, связанные с изменением атмосферного давления, – декомпрессионная болезнь; заболевания, возникающие при неблагоприятных метеорологических условиях, – перегрев, облитерирующий эндартериит, вегетативно-сенситивный полиневрит;

4) перенапряжения – заболевания периферических нервов и мышц – невриты, радикулополиневриты, шейно-плечевые плекситы, вегетомиофасциты, заболевания опорно-двигательного аппарата – хронические тендовагиниты, стенозирующие лигаментиты, бурситы, эпикондилит плеча, деформирующие артрозы; координаторные неврозы – писчий спазм, другие формы функциональных дискинезий; заболевания голосового аппарата – фонастения и органа зрения – астиопия и миопия;

5) биологических факторов – инфекционные и паразитарные – туберкулез, бруцеллез, сальмонеллез, дисбактериоз, кандидамикоз кожи и слизистых оболочек, висцеральный кандидоз;

6) аллергических факторов – конъюнктивит, заболевания верхних дыхательных путей, бронхиальная астма, дерматит, экзема;

7) онкологические заболевания – опухоли кожи, мочевого пузыря, печени, рак верхних дыхательных путей [2].

Если говорить о медицинских работниках, то в процессе своей трудовой деятельности последние сталкиваются с воздействием целого ряда неблаго-

приятных для здоровья факторов. В зависимости от специфики условий на рабочем месте работники сферы здравоохранения подвергаются риску воздействия опасных биологических, химических и физических факторов. Сфера здравоохранения считается одной из наиболее опасных в плане развития профессиональных заболеваний, поскольку сотрудники постоянно имеют дело с различными заболеваниями и электрическими, магнитными и другими приборами [2]. И часто бывает так, что, борясь за здоровье пациентов, медицинские работники зачастую рискуют своим. Иногда профессиональные заболевания даже заставляют уйти из медицины.

Наиболее общим неблагоприятным фактором производственной среды медработников является загрязнение воздуха помещений аэрозолями лекарственных веществ, дезинфицирующих и наркотических веществ, которые в десятки раз могут превышать предельно допустимые концентрации (ПДК). Профессионально небезопасными в медицине являются многие факторы биологического, химического, физического характера и их комбинации (например, латексные перчатки). Постоянно существует угроза заражения медицинских работников инфекционными заболеваниями, в том числе и особо опасными. Из физических факторов, неблагоприятно влияющих на здоровье, наибольшее значение имеют различные виды ионизирующих и неионизирующих излучений (в последние годы отмечено наиболее опасное влияние дециметрового диапазона СВЧ-излучений). Кроме того, в процессе работы у работников сферы здравоохранения возникает перенапряжение отдельных органов и систем (центральной нервной системы (ЦНС), анализаторов, опорно-двигательной системы [3]. Затрудняет диагностику и лечение профессиональных заболеваний медицинских работников тот факт, что особенностью работы многих категорий медицинских работников является сочетанное воздействие вредных производственных факторов различной природы. Некоторые профессиональные группы медработников в процессе трудовой деятельности подвергаются неблагоприятному воздействию разнообразных химических веществ (лаборанты, члены хирургических бригад, анестезиологи, стоматологи, дезинфекторы, фармацевты и др.).

Общая заболеваемость медицинских работников сопоставима с таковой у работников отраслей, имеющих наиболее неблагоприятные условия труда. Среди факторов, влияющих на уровни показателей заболеваемости – неблагоприятные условия труда, неудовлетворительное медицинское обслуживание, низкая эффективность медицинских осмотров. Интересен тот факт, что наиболее неблагоприятные показатели здоровья среди медработников имеют врачи. В зоне особой уязвимости находятся следующие специальности: анестезиологи; реаниматологи; инфекционисты; патологоанатомы; хирургии. Кроме того, опасности подвержен и средний медперсонал. Профессиональные заболевания

медсестер объясняются тем, что они напрямую связаны с разнообразными лечебными манипуляциями. Именно медсестры чаще всего контактируют с инфекционными больными, подвергая себя риску заражения [4].

Классификация профессиональных заболеваний медицинских работников

По причине возникновения профессиональные заболевания медицинских сотрудников можно подразделить на следующие категории [2, 5] (Табл. 1)

Болезни верхних дыхательных путей у медицинских работников

Наиболее часто химические вещества поступают в организм медицинских работников ингаляционным путем. Химические вещества, как правило, оказывают прямое раздражающее действие на слизистые оболочки органов дыхания, глаз. В медицине широко применяются соединения хлора, серы, азотная, уксусная кислота, формальдегид и др. (используется в лабораториях, патологоанатомических отделениях, при дезинфекции и дезинсекции). Поражения верхних дыхательных путей: в основном развиваются воспалительные процессы слизистых оболочек верхних дыхательных путей (чаще всего, суб- и атрофические): хронический катаральный ринит – выделения из носа (слизистые и слизисто-гнойные), затруднение дыхания, переменная заложенность носа; хронический фарингит – чаще атрофический и катаральный [6, 7].

Другие профессиональные поражения при воздействии токсико-химических факторов

Заболевания крови токсико-аллергического генеза, которые могут возникнуть при контакте медицинских работников с ароматическими углеводородами (при проведении, например, лабораторных работ), с лекарственными препаратами (цитостатики, сульфаниламиды), встречаются крайне редко (сотые доли процента), проявляются анемией и/или геморрагическим диатезом. Поражения нервной системы – ранее ведущее место занимали острые и хронические отравления ртутью – в настоящее время практически не встречаются. При токсическом действии антибиотиков развивается, в основном, поражение сердечно-сосудистой и нервной систем, при развитии аллергических реакций возможна профессиональная бронхиальная астма (БА) [8].

Заболевания от воздействия физических факторов

Потенциально значимыми у медработников считаются прежде всего различные виды ионизирую-

щих и неионизирующих излучений, вызывающие:

- лучевую болезнь, местные лучевые поражения;
- вегето-сосудистую дистонию (ВСД), астеновегетативный, гипоталамический синдромы;
- местные повреждения лазерным излучением;
- вегетативно-сенсорную полинейропатию рук;
- новообразования, опухоли кожи, лейкозы [8].

Острая лучевая болезнь (ОЛБ)

По результатам анализа установлено, что на территории бывшего СССР (1949-1991 гг.) и Российской Федерации (1992-2012 гг.) имеются сведения о 39 инцидентах со 190 пострадавшими с диагнозом острой лучевой болезни с неравномерным по телу облучением (в т.ч. 4 после 1991 г. на территории РФ), из них 62 человека (в т.ч. один в 1997 г.) погибли в острый период [9]. ОЛБ развивается после кратковременного облучения ионизирующей радиацией всего тела в дозе более 50-100 Зв. В настоящее время может встречаться при авариях на промышленных, медицинских и дефектоскопических γ -установках. В зависимости от суммарной величины, мощности дозы, распределения по телу ОЛБ протекает с преимущественными поражениями кроветворения (1-10 Гр), кишечника (10-20 Гр), общими гемодинамическими и токсическими расстройствами (20-100 Гр) и мозговыми расстройствами (100 Гр). За время активного воздействия в органах и тканях возникают столь существенные нарушения, что обратимость их может оказаться в значительной степени ограниченной, а компенсаторные приспособления — недостаточными. Ввиду суммирования и кумулирования дозировок активных факторов трудно дать точные цифровые определения так называемых допустимых или предельно допустимых дозировок, так как изменяется восприимчивость тканей поражаемого организма. Допускается однократная доза внешнего облучения 3 бэр. в любые 13 последовательных недель (квартал) при условии, однако, что годовая доза не будет превышать 5 бэр. (1 бэр = 0,01 Зв) [8].

Хроническая лучевая болезнь (ХЛБ) — комплекс клинических синдромов, развивающихся в организме при хроническом пролонгированном или фракционированном облучении при условии, что дозы облучения значительно превышают допустимые в профессиональных условиях. У медицинских работников при контакте с рентгенодиагностической, терапевтической аппаратурой вероятность патологического действия рентгеновского и гамма излучения повышается в случаях плохой защиты трубки, пренебрежении средствами индивидуальной защиты, их изношенности или отсутствия, недостаточной изоляции персонала [8, 9].

В доклинический период ХЛБ возможны: астенические жалобы, нестойкая лейкоцитопения, неустойчивость артериального давления (АД). При легкой (1 степени) ХЛБ (суммарная доза 2,5-3 Зв)

выявляют нарушения нервно-сосудистой регуляции, общую слабость, расстройство сна, головную боль, у женщин — нарушения менструального цикла. Объективно при легкой степени ХЛБ: склонность к гипотонии, гипергидроз, акроцианоз, снижение тургора кожи. В общем анализе крови (ОАК) наблюдается тенденция к лейкопении, единичные мегалобласты. Средняя (II) степень тяжести ХЛБ развивается при воздействии суммарной дозы 4,0-6,0 Зв. Пациенты предъявляют жалобы на головную боль, головокружение, значительное снижение работоспособности, тошноту. Объективно: петехиальная сыпь на коже, кровоточивость и разрыхление десен, ангиопатия сетчатки, признаки ускоренной инволюции органа зрения. В ОАК — стойкая лейкопения, относительный лимфоцитоз, качественные изменения структуры ядра и протоплазмы клеток. В костном мозге угнетение эритропоэза, миелопоза. Тяжелая степень отличается выраженными изменениями органического характера — атрофия слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дистрофические изменения в сосудистой стенке, сердечной мышце, нервной системе и аплазии кроветворения. Объективно: геморрагический синдром, некротические процессы в полости рта, расшатывание и выпадение зубов. Больные адинамичны, жалуются на упорную головную боль, головокружение, рвоту, упорную бессонницу, потерю аппетита, носовые, десневые, маточные кровотечения, периодически теряют сознание. Развивается поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) в виде различных нарушений ритма, сердечной недостаточности, центральной нервной системы (ЦНС) — в виде энцефалопатии, атаксии, вестибулярного синдрома. В ОАК развивается панцитопения [8].

Экспертиза трудоспособности при лучевой болезни

При начальных проявлениях заболевания — временное (до 1 года) отстранение от работы, связанной с воздействием ионизирующего излучения, с сохранением среднего заработка. При условии полного выздоровления возможно возвращение на прежнюю работу. Решение вопроса о переводе на другую работу на срок выше года по медицинским и профессиональным показаниям — через бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ). При выраженных явлениях болезни — направление на МСЭ для установления степени утраты трудоспособности и трудовых рекомендаций. Причина инвалидности — «профессиональное заболевание». Возможность возвращения на работу для выполнения своих прежних трудовых обязанностей исключена [10, 11].

Лечение лучевой болезни

При ранних проявлениях болезни показаны щадящий режим и общеукрепляющие занятия (лечеб-

Классификация профессиональных заболеваний медицинских работников

Химико-токсичные заболевания	Они проявляются в отравлениях и интоксикациях людей. Причиной является воздействие на кожу человека растворов йода, камфоры, мышьяка, могут проявляться аллергические реакции и заболевания (например, бронхиальная астма)
Биологическое поражение	Оно возникает при взаимодействии медицинского персонала с пациентами, имеющими инфекционные заболевания (туберкулез, ВИЧ, вирусный гепатит)
Физическое и механическое поражение	Данная категория заболеваний свойственна сотрудникам, имеющим дело с лучевым оборудованием. Магнитное излучение воздействует на сердечно-сосудистую и нервную систему (гипоталамический синдром, онкологическая патология)
Гиподинамия	Данный тип заболеваний свойственен не только медицинскому персоналу, он возникает из-за малоподвижного образа жизни сотрудников. Гиподинамия возникает у работников, которые долгое время проводят в одном положении (хирург, стоматолог), и воздействует в первую очередь на опорно-двигательную систему: позвоночник, ноги, а также на органы зрения

ная гимнастика, полноценное питание, витамины, физиотерапия, седативная терапия, адаптогены). При ХЛБ II степени – стимуляция лейко- и тромбоцитопоза, антигеморрагические препараты, витамины, борьба с инфекционными осложнениями [8].

Профилактика развития лучевой болезни

Необходимо строгое соблюдение правил техники безопасности, с применением средств индивидуальной защиты. Крайне важным является своевременное и тщательное прохождение периодических медицинских осмотров (в первую очередь, динамика гемограммы). Кроме того, на работу с источниками ионизирующего излучения не допускаются лица: имеющие органическое поражение ЦНС, эпилепсию, выраженные невротические и астенические состояния, эндокринопатии, заболевания половых желез и нарушения овариально-менструального цикла, дерматиты, катаракту, все болезни системы крови, геморрагические диатезы, лейкопении, заболевания печени [8, 9].

Профессиональные новообразования

Впервые профессиональный рак описан в 1775 г. английским врачом Поттом — рак кожи трубчатых. Согласно этиологической классификации профессиональных новообразований, с наибольшей вероятностью у медицинских работников могут возникать опухоли кожи и лейкозы, развивающиеся вследствие воздействия физических факторов различного рода излучений: рентгеновского, радия и радиоактивных изотопов [12]. Профессиональные новообразования не имеют каких-либо специфических клинических симптомов, хотя при решении вопроса о профессиональном генезе заболевания необходимо учитывать следующие факторы:

- избирательность поражения тем или иным канцерогеном, наличие так называемых органов-мишеней, например, кожа у рентгенологов (рак кожи рентгенологов);
- достаточно длительная экспозиция профессионального канцерогена;

- присутствие фоновых и предопухолевых заболеваний;
- нередко наблюдается развитие плоскоклеточного рака по гистологической структуре;
- иногда длительный латентный период развития профессиональных опухолей, что существенно затрудняет их диагностику, т. к. за это время (иногда десятки лет) могут существенно измениться условия труда, профессиональная деятельность больного.

В процессе трудовой деятельности новообразования у медицинских работников могут развиваться в результате прямого действия канцерогена на ткани (рак кожи при действии радиации), либо путем воздействия на нейроэндокринные органы, иммунную систему. Большое значение при этом имеет степень чувствительности той или иной ткани к действию канцерогенного фактора, например, кроветворной ткани к радиации. Частота случаев злокачественных новообразований, обусловленных онкогенными производственными факторами, составляет около 5% от всех злокачественных опухолей человека. Рак кожи может развиваться у медицинских работников при несоблюдении правил противолучевой защиты. Опухоли кожи могут возникать как при воздействии рентгеновских лучей, так и при контакте с радиоактивными соединениями. Заболевание проявляется в виде гиперкератоза, эпителиомы, папиллом, лейкокератоза, рака. Опухоль возникает на коже рук, преимущественно на пальцах. Развитию рака предшествует хронический дерматит, характеризующийся гиперкератозом на ладонях с появлением в дальнейшем трещин, участков атрофии, гипер- и депигментации, выпадением волос, ломкостью ногтей. Иногда рак кожи сочетается с лейкозом. В тяжелых случаях на месте хронического дерматита возникают язвы. Предраковые заболевания разделяют на облигатные (пигментная ксеродерма и др.) и факультативные (поздние рентгеновские язвы с очагами атрофии и телеангиоэктазиями) [12].

Профессиональные лейкозы

Известно, что у лиц, профессионально контактирующих с ионизирующей радиацией (радиоло-

Меры безопасности при работе с ЛИ

Класс лазера	Меры безопасности
I	Не требуются
II	Предупредительные надписи: «Осторожно! Лазерное излучение!»
III	Средства индивидуальной защиты глаз, кожи, предупредительные надписи
IV	Выполнение строгих мер, включая защиту глаз, контроль помещения и системы предупреждения, дистанционное управление

ги, сотрудники рентгенологических кабинетов), при несоблюдении мер защиты могут развиваться лейкозы. Среди профессиональных лейкозов наиболее часто встречается миелолейкоз. Нередко ему предшествуют цитопенические изменения крови. Профессиональную природу заболевания подтверждает длительный (чаще более 10 лет) стаж работы в контакте с ионизирующим излучением [8, 12].

Острый миелобластный лейкоз – злокачественное новообразование системы крови, состоящее из морфологически незрелых клеток миелоидного ряда. Клиника острого лейкоза характеризуется тремя основными синдромами: анемическим, геморрагическим и язвенно-некротическим. Первые жалобы обычно на боли в горле, лихорадку с высокой температурой тела, затем появляется кровоточивость – вначале на слизистых оболочках полости рта, а позднее обнаруживаются кожные геморрагические проявления (петехии и экхимозы), гнойно-некротические изменения в горле. В крови отмечается увеличение числа лейкоцитов, бластные и полностью дифференцированные клетки, переходных форм нет (лейкемический провал). Идентификация лейкоза проводится по клеточному типу, определение которого возможно только в специализированных клиниках цитохимическими методами. Там же проводится лечение по программам, разработанным для каждого клеточного типа рака [8, 12].

Экспертиза трудоспособности у больных с профессиональными новообразованиями.

Все больные острым лейкозом нетрудоспособны. Бюро МСЭ устанавливает для таких пациентов необходимость в дополнительных видах компенсации ущерба здоровью (лекарства, дополнительное питание, уход и др.). В случае смерти больного компенсация ущерба распространяется на его иждивенцев.

При хроническом миелолейкозе имеет место изменение кроветворения в виде гиперпролиферации и нарушения дифференциации на уровне промиелоцитов и миелоцитов. По мере развития процесса подавляется эритробластический росток костного мозга, а миелопоэз и мегакариоцитарный ростки расширяются, миелоидные инфильтраты выходят за пределы костного мозга и развиваются в селезенке и печени. При прогрессировании болезни, резистентности к терапии проявляется тенденция к дифференциации миелоидных элементов вплоть до

гемоцитобластов и ретикулярных клеток, т. е. заболевание приобретает черты острого лейкоза [8, 12].

Воздействие лазерного излучения (ЛИ)

ЛИ – вынужденное (стимулированное) электромагнитное излучение оптического диапазона, получаемое с помощью лазера

Степень опасности ЛИ положена в основу классификации лазеров:

- 1 класс (безопасные) – выходное излучение неопасно для глаз;
- II класс (малоопасные) – опасно для глаз прямое или зеркально отраженное излучение;
- III класс (среднеопасное) – опасно для глаз прямое, зеркальное, диффузно-отраженное и/или опасное для кожи;
- IV класс (высокоопасное) – опасно для кожи, диффузно-отраженное.

ЛИ представляет опасность, в первую очередь, для органа зрения. Могут быть поражены сетчатка, роговица, радужка, хрусталик. Сетчатка наиболее уязвима из-за фокусирующих свойств собственной оптической системы. Лазерный луч, входя в глаз, может сфокусироваться роговицей и хрусталиком на малой площади сетчатки так, что плотность мощности в фокальном пятне окажется намного выше, чем плотность мощности падающего излучения. Второй критический орган при ЛИ – кожа. Отражающая способность кожного покрова в видимой части спектра высокая (могут возникать ожоги). Длительное воздействие ЛИ вызывает сдвиги в функционировании нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем [8, 13].

Меры безопасности при работе с ЛИ зависят от класса лазера (таблица 2)

При органической прогрессирующей патологии глаз, связанной с воздействием ЛИ, а также нервной системы (астеноорганический синдром) больные нуждаются в трудоустройстве, исключающем воздействие лучистой энергии и др. вредных производственных факторов. При функциональных изменениях нервной, сердечно-сосудистой систем – временный перевод на работу, не связанную с воздействием лучистой энергии и других вредных производственных факторов [8, 13].

Профессиональные заболевания, возникшие под воздействием ультразвукового облучения

Ультразвуковые методы диагностики и лечения широко используются в медицине. Физическая основа ультразвука (УЗ) – колебания от 18 до 1000 кГц, которые не слышимы ухом. Действие на организм УЗ зависит от интенсивности (уровня звукового давления): при мощности 1,5-3 Вт/см² функциональные изменения нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем; при мощности 3-10 Вт/см² возникают необратимые изменения. Предельно допустимый уровень (ПДУ) контактного ультразвука 110 дБ или 0,1 Вт/см². Подвергаться неблагоприятному воздействию УЗ в производственных условиях могут врачи и медицинские сестры, обслуживающие диагностическую, терапевтическую и хирургическую аппаратуру. Наиболее типичными для патологического действия УЗ являются периферические вегетативно-сосудистые расстройства и чувствительные нарушения – синдромы антидистонической или вегетативно-сенсорной полиневропатии. Через несколько лет от начала работы (3-5) могут появляться жалобы на онемение пальцев рук, парестезии в них, повышенную чувствительность рук к холоду. Объективно: мраморность, цианоз, бледность кистей, они холодные на ощупь. Снижение болевой чувствительности в руках развиваются в виде сначала «коротких» а затем «высоких перчаток», пастозность кистей, может быть ломкость костей. Повышаются пороги вибрационной чувствительности. При многолетнем стаже у медработников описаны сенсомоторные полинейропатии, остеопороз, остеосклероз дистальных отделов фаланг кистей [8].

Заболеваемость, вызванная воздействием биологических факторов

Инфекционные и паразитарные заболевания медицинских работников однородны с той инфекцией, с которой работники находятся в контакте во время работы: туберкулез, токсоплазмоз, вирусный гепатит, сифилис, СПИД, микозы кожи и др. Они развиваются при контакте медработников в процессе производственной деятельности с инфекционными больными или инфицированными материалами, грибами-продуцентами, антибиотиками (работа в амбулаториях или стационарных медицинских учреждениях, аптеках, бактериологических лабораториях, предприятиях микробиологической медицинской промышленности) [8].

Таким образом, профессиональные заболевания у медицинских работников являются актуальной социально-медицинской проблемой. Круг заболеваний, которые могут возникнуть у медицинских работников во время их профессиональной деятельности, чрезвычайно широк, зачастую связан с воздействием нескольких вредных производствен-

ных факторов. Для профилактики развития профессиональных заболеваний медицинские работники должны соблюдать все предписанные правила по технике безопасности, регулярно проходить медицинские осмотры, своевременно проходить обследование при появлении первых симптомов заболевания, что позволит начать лечение на ранней стадии заболевания и профилактировать развитие осложнений.

Литература

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ
2. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни: Учеб. пособие. — М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2013. — 112 с.
3. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. М. «Гэотар-Медиа», 2010. — 368 с.
4. Oxford Handbook of Occupational Health. Oxford University Press, 2013 — 944 p.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни: Руководство для врачей. — Бином. Лаборатория знаний, 2011. — 422 с.
6. В. В. Косарев, С. А. Бабанов Справочник профпатолога: Справочник. — Феникс, 2011. — 304 с.
7. Бойко И.В. Работа терапевта с больными при выявлении признаков профессиональных заболеваний // Терапевт. 2011. № 7. С. 12–16.
8. Профессиональные болезни / Под редакцией академика РАН Н.А. Мужина, профессора С.А. Бабанова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 576 с.
9. Соловьев В. Ю., Барабанова А. В., Бушманов А. Ю. Радиационные инциденты с неравномерным облучением человека // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 4. С. 901–905.
10. Серебряков П.В. Особенности экспертизы профессионального канцерогенного риска // Гигиена и санитария. 2015. Т. 94. № 2. С. 69–72.
11. Бабанов С.А., Будаев Д.С., Байкова А.Г., Бараева Р.А. Периодические медицинские осмотры и профессиональный отбор в промышленной медицине // ЗНиСО. — 2018. — № 5 (302). — С. 48–53
12. Серебряков П.В., Рушкевич О.П. Вопросы экспертизы профессиональных злокачественных новообразований // В сборнике «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте». Минск, 2017. С. 238–247.
13. Игнатова Е.Н. Место производственного контроля в системе управления профессиональными рисками: дисс. ... к.м.н. М., 2014. 148 с.

Дискуссионные вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии

О.Н. Крючкова, Т.О. Кот

Discussion issues in the diagnosis and treatment of hypertension

O.N. Kryuchkova, T.O. Kot

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, артериальное давление, диагностика, антигипертензивная терапия

Резюме

Дискуссионные вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии

О.Н. Крючкова, Т.О. Кот

Артериальная гипертензия является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим модифицируемым фактором риска, в особенности, инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Известно, что во всем мире около 30-45% взрослого населения страдает от повышенного артериального давления, в то время как распространенность данного заболевания имеет постоянную тенденцию к увеличению. При этом, артериальная гипертензия и ее последствия продолжают играть ведущую роль в структуре причин смертности и инвалидизации населения. Так, согласно данным проспективных исследований, вклад артериальной гипертензии в смертность людей трудоспособного возраста от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 40%, а в смертность от инсульта – 70-80%. Официальная статистика сообщает, что 48% смертей трудоспособного населения в России происходит по причине сердечно-сосудистых и цереброваскулярных болезней.

На сегодняшний день существует проблема эффективного контроля артериального давления и поиска алгоритмов для подбора стартовой антигипертензивной терапии. Несмотря на имеющиеся данные относительно изучаемой проблемы, перед медициной остается ряд открытых вопросов, касающихся диагностики и лечения повышенного артериального давления. Ведущие мировые школы по изучению артериальной гипертензии имеют разные точки зрения относительно указанной нозологии. В данном литературном обзоре мы предлагаем обсудить дискуссионные вопросы диагностики и лечения гипертонии, представляющие актуальную проблему для современной кардиологии.

В ходе проведенного анализа литературных данных авторы приходят к выводу, что вопрос раз-

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

Кот Татьяна Олеговна, 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: petr_ugadaev@mail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

работки эффективного способа подбора стартовой антигипертензивной терапии на основании комплексного изучения факторов риска и поражения органов-мишеней у конкретного больного заслуживает пристального внимания. Также нельзя отрицать возможность назначения стартовой тройной антигипертензивной терапии у пациентов, имеющих предикторы неэффективного контроля артериального давления при применении стандартных схем лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, диагностика, антигипертензивная терапия.

Abstract

Discussion issues in the diagnosis and treatment of hypertension

O.N. Kryuchkova, T.O. Kot

Arterial hypertension (AH) is one of the most common cardiovascular diseases and the most important modified risk factor, particularly, myocardial infarction and stroke. It is well known that about 30-45% of the adult population suffers from high blood pressure around the world, while the prevalence of this disease has a constant tendency to increase. Moreover, arterial hypertension and its consequences continue to play a leading role in the structure of the causes of mortality and disability of the population. So, according to prospective studies, the contribution of arterial hypertension to mortality of people of working age from cardiovascular diseases is 40%, and to mortality from stroke – 70-80%. Official statistics report that 48% of the deaths of the working-age population in Russia are due to cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Currently there is the problem of effective blood pressure control and the search for algorithms of initial blood pressure lowering drug treatment. Despite the available data on the problem of AH, a number of open questions remain regarding the diagnosis and treatment of high blood pressure. The world's leading schools for the study of hypertension have different points of view regarding this nosology. In this literature review, we propose to discuss the debatable issues of diagnosis and treatment of hypertension, which are an urgent problem for modern cardiology.

In the course of the literature analysis, the authors conclude that the development of an effective method for the selection of initial blood pressure lowering drug treatment based on a comprehensive study of risk factors and target organ damage deserves close attention. It is also impossible to deny the possibility of prescribing a starting triple antihypertensive therapy in patients with predictors of ineffective blood pressure control using standard treatment regimens.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, diagnostic, antihypertensive treatment.

Н а сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и важнейшим модифицируемым фактором риска, в особенности, инфаркта миокарда и мозгового инсульта [1, 2, 3]. Известно, что во всем мире около 30-45% взрослого населения страдает от повышенного артериального давления (АД), в то время как распространенность данного заболевания имеет постоянную тенденцию к увеличению. Так, согласно прогнозам международных экспертов, количество людей с АГ будет расти, и к 2025 году достигнет абсолютного числа в 1,5 млрд. человек [4]. При этом, в Российской Федерации около 48,1% мужчин и 40,7% женщин имеют данное заболевание [5].

При этом повышенное АД и его последствия продолжают играть ведущую роль в структуре причин смертности и инвалидизации населения. Так, согласно данным проспективных исследований, вклад АГ в смертность людей трудоспособного возраста от ССЗ составляет 40%, а в смертность от инсульта – 70-80% [3], а официальная статистика сообщает, что 48% смертей трудоспособного насе-

ления в России происходит по причине ССЗ и cerebrovasкулярных болезней [6].

Несмотря на имеющиеся данные относительно изучаемой проблемы, перед медициной остается ряд открытых вопросов, касающихся диагностики и лечения повышенного АД. Ведущие мировые школы по изучению АГ имеют разные точки зрения относительно указанной нозологии. В данном литературном обзоре мы предлагаем обсудить дискуссионные вопросы диагностики и лечения АГ, представляющие актуальную проблему для современной кардиологии.

Говоря об определении и классификации, нельзя не заметить, что даже в данном вопросе имеются разночтения. Так, Европейские рекомендации 2018 года дают следующее определение АГ: стойкое повышение систолического АД (САД) при офисном измерении ≥ 140 мм. рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм. рт. ст. [1]. При этом, классификация уровней АД уже долгое время остается неизменной (Табл. 1).

Другую точку зрения отражает классификация уровней АД, предложенная Американской коллегией кардиологов (ACC) и Американской ассоциацией

по проблемам сердца (АНА) в 2017 году [7] (Табл. 2).

Такие расхождения в классификации результатов в различных подходах к стартовой антигипертензивной терапии: более жесткие критерии американских рекомендаций диктуют необходимость назначения лечения раньше, чем европейские. При этом классификация АСС/АНА имеет свою доказательную базу и основывается на результатах исследования SPRINT, которые свидетельствовали о снижении риска инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смерти у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) при достижении АД < 120/80 мм рт.ст. [8]. Применение данной градации уровней АД привело к тому, что распространенность АГ в популяции США значительно выросла (с 32% до 46%), расширив контингент пациентов, претендующих на назначение антигипертензивной терапии [9]. Здесь стоит отметить ограничения в экстраполяции результатов исследования SPRINT на генеральную совокупность, а именно – использование метода измерения АД без присутствия медицинского персонала, ведь считается, что измерение АД с помощью автоматизированных устройств без наблюдения медицинского персонала могло привести к получению более низких цифр [2, 3, 10]. Возможно, именно этот факт привел к тому, что новые европейские рекомендации по ведению АГ 2018 года не внесли поправок в классификацию уровней АД.

С точки зрения этиопатогенеза выделяют первичную и вторичную АГ [1, 6, 11]. Среди наиболее частых причин вторичного патологического повышения АД выделяют:

- Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС);
- Ренопаренхиматозные заболевания;
- Реноваскулярные заболевания (среди которых: атеросклероз почечных артерий и фиброму-скулярная дисплазия);
- Эндокринные причины (первичный альдостеронизм или синдром Кона, феохромоцитомы, синдром Кушинга, заболевания щитовидной железы, гиперпаратиреоз);
- Другие причины (коарктация аорты и пр.) [1].

Литературные источники последних лет уделяют особое внимание расстройствам дыхания во сне как возможной причине возникновения вторичной АГ, рефрактерной к лечению. Европейские рекомендации по ведению АГ 2018 года акцентируют внимание на скрининговых методах для выявления СОАС, таких как использование шкалы Эпворта у пациентов с признаками дневной сонливости и факторами риска заболевания, а также применение полисомнографии для верификации диагноза. Так, СОАС рассматривается как возможная причина развития резистентной АГ, либо патологическое состояние, утяжеляющее течение основного заболевания [1]. Данный синдром представляет собой достоверно установленный сердечно-сосудистый фактор риска, повышающий суточную вариабельность АД [12] и имеет высокую распространенность среди взрослого населения (9% женщин и 24% мужчин в

возрасте 30-60 лет) [13], а в проспективном популяционном исследовании распространенность АГ у лиц с индексом апноэ-гипопноэ более 15 составила от 13% до 60% [14], что свидетельствует о тесной связи между эпизодами апноэ и повышением уровня АД [15]. Однако, как показывает клиническая практика, зачастую проблеме храпа и эпизодов задержки дыхания во сне уделяется мало внимания, что оставляет СОАС вне пределов диагностического поиска. Данная проблема требует дальнейшего изучения для разработки алгоритмов диагностики и ведения пациентов с сочетанной патологией (АГ + СОАС).

Отдельного внимания заслуживает резистентная АГ, характеризующаяся отсутствием адекватного контроля АД при назначении максимальных доз трех и более гипотензивных лекарственных препаратов, включающих диуретики, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1]. Открытым также остается вопрос о частоте встречаемости «псевдорезистентной» АГ, и в литературе выделяют несколько причин развития данного состояния:

- низкая приверженность к назначенной схеме лечения;
- феномен «гипертензии белого халата»;
- неправильная методика измерения АД;
- наличие кальцификации плечевой артерии, особенно у пожилых пациентов с продвинутым генерализованным кальцинозом артерий;
- клиническая инертность со стороны лечащего врача [1,11].

Кроме описанных причин, нельзя забывать о симуляции и аггравации симптомов повышенного АД, и в литературе описаны случаи намеренного употребления пациентами вазопрессоров и натрийсодержащих препаратов, анаболических стероидов и некоторых наркотических веществ с целью повышения АД. Так, René H Cuadra и соавт. (2016) описывают клинический случай симулирования тяжелой и резистентной АГ молодой женщиной в рамках синдрома Мюнхгаузена [16]. Это подтверждает необходимость комплексной оценки состояния больного, а при необходимости – привлечения врачей других специальностей.

Возникают вопросы и относительно оптимального способа измерения АД. Использование различных методик (традиционного измерения офисного давления, измерения без присутствия медицинского персонала с помощью автоматизированных устройств, суточного амбулаторного мониторинга (СМАД), домашнего мониторинга артериального давления (ДМАД)) создает необходимость определения диагностических критериев АГ (Табл. 3) [1, 11].

Европейские рекомендации 2018 года акцентируют внимание на необходимости использования внеофисного измерения АД наряду с традиционным офисным [1], а также методов самоконтроля, в том числе с использованием телемониторинга [1,

Табл. 1

Классификация офисного АД и определение степеней АД

Категория	САД мм рт.ст.		ДАД мм рт.ст.
Оптимальное	<120	и	<90
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1 степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2 степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3 степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ	≥140	и	<90

Табл. 2

Классификация АД в клинических рекомендациях 2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines

Категория	САД мм рт.ст.		ДАД мм рт.ст.
Нормальное	<120	и	<80
Повышенное	120-129	и	<80
АГ 1 степени	130-139	и/или	80-89
АГ 2 степени	≥140	и/или	≥90

17, 18].

В последние годы изменились подходы к определению и стратификации уровня ССР. Тем не менее, до сих пор остается неясным, учитывает ли данная классификация все факторы риска, влияющие на прогноз у пациентов с АГ. Так, условно их делят на три группы:

- демографические характеристики и лабораторные показатели;
- бессимптомное поражение органов-мишеней;
- наличие установленного сердечно-сосудистого или почечного заболевания [1].

И, если курение вне зависимости от статуса (настоящее или в прошлом) [2, 19], или ранняя менопауза вне зависимости от причин ее наступления (естественная, искусственная медикаментозная или хирургическая) [19, 20] являются давно установленными, то повышение уровня мочевой кислоты считается относительно новым фактором риска. Клинические исследования последних лет доказали причинно-следственную связь между повышением уровня мочевой кислоты и повышением АД, а также выявили ассоциацию между субклинической гиперурикемией и повышением ССР как у пациентов с АГ, так и в популяции в целом [21, 22]. С этой точки зрения является обоснованным включение определения уровня мочевой кислоты в перечень скрининговых методов для обследования больных с АГ. В связи с этим, изучение гиперурикемии как неблагоприятного предиктора при назначении стартовой антигипертензивной терапии, а также маркера, сигнализирующего о необходимости усиления

схемы лечения, может являться перспективным направлением кардиологии.

Кроме этого, существует большая группа психологических и социальноэкономических факторов риска. К примеру, ночная посменная работа может повышать уровень высокочувствительного С-реактивного белка и способствовать увеличению АД путем рассогласования циркадных ритмов [23]. А ЧСС более 80 уд./мин в покое впервые появлялась в качестве фактора риска при гипертензии в последних рекомендациях [1].

Однако, несмотря на накопленный арсенал диагностических методов, на сегодняшний день остается нерешенным вопрос: какие же именно из них должны быть скрининговыми, обязательными и уточняющими для пациентов с артериальной гипертензией. Не вызывает сомнения, что детализированное обследование крайне необходимо, поскольку у пациентов с выявленными поражениями одного из органов, как правило, имеются повреждения и других органов-мишеней. Так, по данным исследования CATOD (2017), повышение скорости пульсовой волны (СПВ) у пациентов с АГ было достоверно связано со снижением СКФ и повышением жесткости сонных артерий, в то время как выявление последнего часто сопровождалось гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [24].

Согласно Европейским рекомендациям 2018 года, для выявления поражения органов-мишеней рекомендован следующий перечень скрининговых исследований: 12-канальная ЭКГ, отношение альбумин-креатинин, определение креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI, осмотр глазного дна [1]. Тем не менее, как показывает клиническая практика, даже этот перечень не всегда выполняется полностью при обследовании госпитализированных пациентов. Таким образом, существует проблема недооценки поражения органов-мишеней, что приводит к неправильному подбору стартовой антигипертензивной терапии [1, 6].

Более детализированный скрининг включает следующие методы обследования: эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с доплеровским картированием, определение СПВ, определение лодыжечно-плечевого индекса, тесты на когнитивную функцию, методы визуализации головного мозга [1].

Но даже такой широкий перечень диагностических процедур не отвечает на все вопросы, стоящие перед лечащим врачом. К примеру, как оценить состояние микроциркуляторного русла у пациента с АГ? Ведь указанные в рекомендациях методы оценивают состояние только крупных сосудов, таких как сонные, плечевые, бедренные, берцовые артерии. При этом, общеизвестно, что повышенное АД оказывает негативное воздействие на все участки сосудистого дерева. Имеются данные, что изучение

состояния микроциркуляторного русла у пациентов с гипертонией является перспективным неинвазивным методом диагностики [19], поскольку позволяет быстро и информативно оценить периферический кровоток.

Что касается стратегии лечения пациентов с АГ, то можно сказать, что многолетний поиск эффективных антигипертензивных препаратов закончен. Тем не менее, остаются актуальными вопросы относительно целевых уровней АД при назначении лечения, предикторах неэффективного контроля заболевания, алгоритма выбора стартовой антигипертензивной терапии.

Так, Европейские рекомендации 2018 года, приводя результаты крупного мета-анализа рандомизированных клинических исследований [25], настаивают на необходимости снижения АД < 140 мм рт. ст., а у большинства пациентов – < 130 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости [1]. Кроме этого, оговариваются особенности по снижению АД в различных категориях пациентов. При этом отмечается, что снижение САД на каждые 10 мм рт.ст. при исходном АД 130-139 мм рт.ст. приводит к снижению риска инсульта на 27%, застойной сердечной недостаточности – на 25%, основных сердечно-сосудистых событий – на 13%, ИБС – на 12%, смерти от всех причин – на 11% [25]. В то же время АСС/АНА рекомендуют снижать давление ниже 130/80 мм рт.ст. у всех пациентов [7,9].

Подходы к немедикаментозному лечению АГ также неоднозначны. Общепринято считать эффективными следующие виды вмешательств: диетическое ограничение соли; умеренность в употреблении алкоголя; изменение диеты; снижение веса; регулярную физическую активность и отказ от курения [1].

В вопросе ограничения употребления поваренной соли существуют свои различия. Пациентам с АГ однозначно рекомендуется избегать досаливания пищи, и ESC/ESH рекомендуют употреблять ее в количестве менее 5 г/сутки [1,2], в то время как американские руководства устанавливают более жесткие границы – менее 4 г/сутки [7, 9]. Наряду со средиземноморской диетой, в литературе уделяется отдельное внимание DASH-диете, которая, согласно клиническим исследованиям, также снижает ССР и способствует контролю АД [2, 7].

Помимо классических изменений в питании, существуют данные о дополнительном снижении АД у гипертоников при добавлении в пищу калия, кальция и магния [2]. Однако они носят лишь информативный характер и требуют проведения в дальнейшем рандомизированных клинических исследований. Также имеются данные о пользе умеренного потребления кофе и отсутствии долгосрочного влияния кофеинсодержащих напитков на уровень АД [26, 27].

Показания к назначению медикаментозной антигипертензивной терапии определяются исходя из уровня офисного АД, ССР пациента, поражения органов-мишеней и наличия установленных ССЗ

[1, 11]. Таким образом, она может назначаться либо одновременно с мероприятиями по модификации образа жизни, либо отсрочено.

В настоящее время признана необходимость назначения стартовой двойной антигипертензивной терапии у большинства пациентов, требующих медикаментозного лечения [1]. Отмечается, что, несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований, сравнивающих частоту основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ при назначении стартовой моно- или многокомпонентной гипотензивной терапии, существует визуальное доказательство того, что время, необходимое для достижения контроля АД, является важной детерминантой, особенно у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. При этом признается эффективность использования стратегии «одной таблетки» с использованием фиксированных комбинаций 2-х, а при необходимости 3-х лекарственных препаратов [1, 28]. Однако данные клинических исследований свидетельствуют о том, что даже при применении двухкомпонентной терапии уровень эффективного контроля АД остается недостаточно высоким и составляет, в среднем, менее 50% [29]: по данным исследования SHEP, он достигался у 45% пациентов [30], в исследовании ALLHAT – у 62% [31], в INVEST – у 80% [32]. А по данным исследования NHANES (2003-2010) в США 53,5% гипертоников не достигают целевых уровней АД [33]. Особенно остро встает этот вопрос с учетом последних, более жестких критериев контроля, когда необходимо достичь цифр систолического АД < 130 мм рт.ст. у большинства пациентов при условии хорошей переносимости [1]. Следовательно, проблема низкого уровня контроля над заболеванием при назначении стандартных схем лечения поднимает вопрос о возможности использования стартовой тройной антигипертензивной терапии, что позволит быстрее достигать целевого АД и удерживать его в пределах целевого диапазона. Не исключено, что данная стратегия приведет к повышению качества жизни пациентов, ведь позволит быстрее подобрать адекватную комбинацию антигипертензивных препаратов и заменить их «одной таблеткой», что повысит комплаентность и снизит экономические затраты на лечение и реабилитацию.

Поскольку подбор стартовой антигипертензивной терапии требует комплексной оценки поражения органов-мишеней, предложено много алгоритмов для подбора стартового лечения. К примеру, Sandra J. Taler (2014) предлагает использовать ряд гемодинамических и гормональных параметров при выборе стратегии по снижению давления [34], а Maryam Tayefi и соавт. разработали дерево решений на основании 24 показателей [35].

Таким образом, мы приходим к выводу, что, несмотря на изученность проблемы, на сегодняшний день имеется ряд открытых вопросов касательно диагностики и лечения АГ. Мы считаем, что вопрос

разработки эффективного способа подбора стартовой антигипертензивной терапии на основании комплексного изучения факторов риска и поражения органов-мишеней у конкретного больного заслуживает пристального внимания. При этом, нельзя отрицать возможность назначения стартовой тройной антигипертензивной терапии у пациентов, имеющих предикторы неэффективного контроля АД при применении стандартных схем лечения.

Литература

1. ESC/EAH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (33): 3021-3104.
2. Fariba Samadian, Nooshin Dalili, Ali Jamalian. Lifestyle Modifications to Prevent and Control Hypertension. *Iranian Journal of Kidney Diseases.* 2016; 5(10): 237-263.
3. Keith C. Ferdinand, Samar A. Nasser. Management of Essential Hypertension. *Cardiol Clin.* 2017; 35: 231-246.
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
5. Мурашова Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11.
6. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31.
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al., 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6): e13-115.
8. The SPRINT Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2103-2116. *Journal of Hypertension* 2013; 31 (7):1281-1357.
9. Muntner P, Carey R, Gidding S, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation.* 2018;137(2):109-18.
10. Diana X. Cao, Rebecca J. C. Tran. Considerations for Optimal Blood Pressure Goals in the Elderly Population: A Review of Emergent Evidence / *Pharmacotherapy.* 2018: 1-12.
11. ESC/EAH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013; 31 (7):1281-1357.
12. Oreste Marrone, Maria R Bonsignore. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nature and Science of Sleep.* 2018;10 229–242
13. Micha T. Maeder, Otto D. Schoch, Hans Rickli. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management.* 2016;12 85–103.
14. John S. Floras. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. An Enigmatic Risk Factor. *Circulation Research.* 2018: 1741-1764.
15. Guido Grassi, Allyn Mark, Murray Esler. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res.* 2015; 116(6): 976–990.
16. René H. Cuadra, William B. White. Severe and Refractory Hypertension in a Young Woman. *J Am Soc Hypertens.* 2016; 10(6): 506–509.
17. Katherine Bradbury, Katherine Morton, Rebecca Band, Anne van Woezik, Rebecca Grist, Richard J. McMannus, Paul Little, Lucy Yardley. Using the Person-Based Approach to optimise a digital intervention for the management of hypertension. *PLoS ONE.* 2017; 13(5): 1-18.
18. Ombroni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013;31:455–467; discussion 467–458.
19. Areti Triantafyllou, Panagiota Anyfanti, Georgios Triantafyllou, Xenophon Zabulis, Spyros Aslanidis, Stella Douma. Impaired metabolic profile is a predictor of capillary rarefaction in a population of hypertensive and normotensive individuals. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2016: 1–7.
20. Imo A. Ebong, Pamela Schreiner, Cora E. Lewis, Duke Appiah, Azmina Gbelani, Melissa Wellons. The association between high sensitivity C-reactive protein and hypertension in women of the CARDIA study: C-reactive protein and hypertension. *Menopause.* 2016; 23(6): 662–668.
21. Santosh Kumar Sab, Saroj Khatiwada, Sunil Pandey, Rajendra KC, Binod Kumar Lal Das, Nirmal Baral, Madhab Lamsal. Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components. *Sab et al. SpringerPlus.* 2016; 5:1-8.
22. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancia G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015;33:1729–1741; discussion 1741.
23. Christopher J. Morris, Taylor E. Purvis, Joseph Mistretta, Kun Hu, Frank A.J.L. Scheer. Circadian misalignment increases C-reactive protein and blood pressure in chronic shift workers. *J Biol Rhythms.* 2017; 32(2): 154–164.
24. Rosa Maria Bruno, Giulia Cartoni, Francesco Stea, Sabina Armenia, Elisabetta Bianchini, Simona Buralli, Chiara Giannarelli, Stefano Taddei, Lorenzo Ghiadoni. Carotid and aortic stiffness in essential hypertension and their relation with target organ damage: the CATOD study. *J Hypertens.* 2017; 35(2): 310–318.
25. Etehad D, Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rabimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-967.
26. Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: 1113-26.
27. Ochiai R, Jokura H, Suzuki A, et al. Green coffee bean extract improves human vasoreactivity. *Hypertens Res.* 2004; 27: 731-7.
28. John N. Booth III, Paul Muntner, Keith M. Diaz, Anthony J. Viera, Natalie A. Bello, Joseph E. Schwartz, Daichi Shimbo. Evaluation of Criteria to Detect Masked Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016; 18(11): 1086–1094.
29. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcov JP, Borghi C, Masso-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perk J, Sieg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2143–2152.
30. The SHEP Research Group. *JAMA* 1991;265(24):3255-64.
31. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
32. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(21):2805-16.
33. Sandra M. DePalma, Cheryl Dennison Himmelfarb, Eric J. MacLaughlin, Sandra J. Taler. Hypertension guideline update: A new guideline for a new era. 2018.
34. Sandra J. Taler. Individualizing Antihypertensive Combination Therapies: Clinical and Hemodynamic Considerations. *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16(7): 451-460.
35. Maryam Tayefi, Habibollah Esmaeili, Maryam Saberi Karimian, Alireza Amirabadi Zadeh, Mahmoud Ebrahimi, Mohammad Safarian, Mohsen Nemati, Seyed Mohammad Reza Parizadeh, Gordon A. Ferns, Majid Ghayour-Mobarhan. The Application of a Decision Tree to Establish the Parameters Associated with Hypertension, *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2016: 1-28.

Актуализация стеатоза печени с позиций его гетерогенности

Т.А. Цапьяк, И.А. Иськова, В.В. Кривой, Е.И. Григоренко

Actualization of liver steatosis from the point of view of its heterogeneity.

T.A. Tsapyak, I.A. Iskova, V.V. Kryvy, E.I. Grigorenko

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

Ключевые слова: стеатоз печени, болезнь Вильсона, лекарственное поражение печени, чрезмерное употребление алкоголя, метаболический синдром

Резюме

Актуализация стеатоза печени с позиций его гетерогенности

Т.А. Цапьяк, И.А. Иськова, В.В. Кривой, Е.И. Григоренко

Статья посвящена проблеме гетерогенности стеатоза печени. Актуальность обсуждения данной проблемы обусловлена растущей частотой распространенности метаболических факторов, таких как ожирение, сахарный диабет, формирующих механизмы развития жировой инфильтрации печени. Эти факторы становятся доминирующими в повреждении печени и могут маскировать другие причины.

В успешной курации пациентов с хроническими заболеваниями печени принципиально важным является распознавание этиологических факторов, поскольку своевременное их устранение может изменить прогноз для здоровья и жизни, в том числе, привести к выздоровлению (например, достижение устойчивого вирусологического ответа при противовирусной терапии). Стеатоз печени является ранним проявлением патологии печени при очень большом спектре повреждающих факторов. В статье рассмотрены причины, вызывающие развитие разнообразных форм стеатоза. Отмечено, что более агрессивное течение и неблагоприятный прогноз имеет микровезикулярный стеатоз, редко возникающий как самостоятельная форма и встречающийся при повреждении печени некоторыми лекарственными препаратами, при жировой дистрофии печени у беременных, при синдроме Рейя. Более благоприятное течение и наибольшую распространенность имеет макровезикулярный стеатоз. В статье представлены наиболее распространенные, частые, а также редкие причины развития данной формы стеатоза, современные взгляды на патогенез формирования стеатоза печени при различных этиологических факторах, а также практические рекомен-

Цапьяк Татьяна Анатольевна – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail: tsapyak69@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

Кривой Валерий Валентинович – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail: valeriy-kryvy@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

дации, определяющие тактику ведения пациентов при выявлении жировой инфильтрации печени.

Кроме того, учитывая простоту и доступность методов исследования, выявляющих стеатоз печени, принципиальным моментом в верификации заболевания печени является правильная интерпретация результатов ультразвукового исследования печени, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. В данной статье обозначены «ловушки», которые могут поджидать на этапе оценки картины визуализации изменений в печени.

Ключевые слова: стеатоз печени, болезнь Вильсона, лекарственное поражение печени, вредное потребление алкоголя, метаболический синдром

Abstract

Actualization of liver steatosis from the point of view of its heterogeneity.

T.A. Tsapyak, I.A. Iskova, V.V. Kryvy, E.I. Grigorenko

The article is devoted to the problem of heterogeneity of liver steatosis. The relevance of the discussion is due to the increasing frequency of the prevalence of metabolic factors, such as obesity, diabetes mellitus, which underlying the development of fatty liver. These factors become dominant in liver damage and may disguise other causes.

In the successful supervision of patients with chronic liver diseases, the recognition of etiological factors is crucial, since their timely elimination can change the prognosis for health and life, including the recovery (for example, achieving a stable virologic response with antiviral therapy). Liver steatosis is an early manifestation of liver pathology with a very wide range of damaging factors. It was noted that a more aggressive course and an unfavorable prognosis has microvesicular steatosis, which rarely arises as an independent form in the case of liver damage by certain drugs, in case of fatty liver in pregnant women, and in Reye's syndrome. Macrovesicular steatosis is more favorable and most prevalent. The article presents the most common, frequent and also rare causes of the development of this form of steatosis, modern views on the pathogenesis of the formation of liver steatosis with various etiological factors, as well as practical recommendations that determine the tactics of managing patients in case of detection of fatty liver infiltration.

In addition, the simplicity and accessibility of research methods for steatosis detection, a crucial point is the correct interpretation of the ultrasound results, computer and MR imaging. This article identifies «traps» that can be at the stage of assessing changes in the liver.

Keywords: liver steatosis, Wilson's disease, drug damage to the liver, harmful alcohol consumption, metabolic syndrome

Стеатоз печени последние десятилетия занимает лидирующие позиции в разнообразных клинических вариантах заболеваний печени. Широкую распространенность и нозологическую популярность он приобрел благодаря распространенности ожирения практически во всех возрастных группах и во всем мире [1]. Согласно прогнозам эпидемиологической ситуации с использованием модели Маркова, к 2030 году распространенность неалкогольной жировой болезни печени достигнет 28,4% среди населения США, что составит 100,9 млн человек [2]. Вероятно, такую же тенденцию будет иметь распространенность этого заболевания и в других странах. Также факторами, определяющими частоту постановки диагноза стеатоз печени, по нашему мнению, являются простота и доступность методов исследования, которые на сегодняшний день относятся к рутинным: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и определение уровня трансаминаз крови. Таким образом, доминирующие этиологические факторы стеатоза, такие как ожирение, сахарный диабет как проявления метаболического синдрома, все больше отодвигают вероятность наличия других факторов

повреждения печени.

Почему важно помнить о гетерогенности стеатоза и тех «ловушках», которые могут нас поджидать в кажущейся простоте диагноза?

Первая трудность заключается в правильности распознавания собственно стеатоза. Действительно, УЗИ ОБП является предпочтительной процедурой 1-й линии диагностики. Определяемый сонологически феномен гиперэхогенности печени обусловлен жировой инфильтрацией, которая увеличивает печеночно/почечный и печеночно/сосудистый градиент. Именно здесь нас ожидает вероятность первого заблуждения, так как гиперэхогенность печени может иметь и другие причины, особенно при болезнях накопления. Более точная методика изучения паренхимы печени – компьютерная томография также не дает однозначной картины: ослабление сигнала, обеднение сосудистых структур могут также наблюдаться при инфильтрации, в частности, опухолью, то есть повышение эхогенности печени не является полностью специфичным для жировой инфильтрации (рис.1) [1].

Методом визуализации с наиболее высокими показателями чувствительности и специфичности в

распознавании стеатоза, конечно, является магнитно-резонансная томография (МРТ). Данный метод также позволяет провести количественную оценку процента (%) содержания жира в печени. Эти характеристики метода оказываются ценными в клинических исследованиях, экспертных оценках, однако, не всегда доступны в рутинной практике [3]. Кроме того, падение сигнала на изображениях с противоположной фазой при МРТ, характерное для стеатоза печени, наблюдается при синдроме перегрузки железом – классическая, по мнению специалистов, «ловушка» [4]. Таким образом, ни один результат обследования не может быть диагнозом, и клиницист должен уметь критически его оценивать.

Стеатоз печени определяется как избыточное накопление жирных кислот в гепатоцитах в форме триацилглицерина в отсутствие воспаления или повреждения печени. Еще одним вариантом гетерогенности стеатоза является различие размеров внутрицитоплазматических вакуолей жирных кислот. Макровезикулярный стеатоз – наиболее частая форма, характеризующаяся крупными внутрицитоплазматическими вакуолями, смещающими ядро гепатоцита к периферии (рис. 2). Более редкой гистологической формой является микровезикулярный стеатоз печени, который состоит из мелких вакуолей, оставляющих ядро в центральном положении.

Микровезикулярный стеатоз может возникать в сочетании с макровезикулярной формой. В случаях, если определяется моноформное микровезикулярное поражение, следует ожидать более агрессивного течения заболевания и искать конкретные причины его возникновения, а именно: синдром Рейя [4, 5], острую жировую дистрофию беременных [5] и лекарственное повреждение печени.

Основные причины развития макровезикулярного стеатоза можно разделить на группы в соответствии с вероятностью формирования стеатоза печени:

- **врожденные:** генетические факторы, метаболическая перегрузка, муковисцидоз;
- **редкие:** парентеральное питание, недоедание, быстрая потеря веса, обширная резекция тонкой кишки, лучевая терапия;
- **распространенные:** вирус гепатита С, лекарственные препараты;
- **наиболее распространенные:** чрезмерное употребление алкоголя, инсулинорезистентность, ожирение, гипертриглицеридемия.

Широкий диапазон причин, вызывающих жировую дистрофию печени, требует более детального их рассмотрения для актуализации гетерогенности стеатоза. Успех курации пациентов с хроническим заболеванием печени, определение прогноза и факторов риска во многом зависит от достоверного выявления повреждающих факторов и/или их сочетания.

Болезнь Вильсона и стеатоз печени.

Болезнь Вильсона (БВ) является наследственным нарушением метаболизма меди, ведущим к его накоплению в печени и других органах [6]. Была выявлена ответственная генная мутация в 13 хромосоме, кодирующей АТФазу Р-типа, транспортирующую медь [7]. Остаются не совсем ясными механизмы повреждения печени, ведущие к развитию стеатоза при избыточном накоплении меди. Хотя считается, что одним из таких механизмов является влияние токсичности меди на митохондриальную функцию [8], однако, ни одно из исследований не подтвердило данное предположение. На сегодняшний день не так много клинических исследований проведено у больных с болезнью Вильсона, целью которых было бы изучение метаболических нарушений в печени. Два независимых исследования геномной ассоциации выявили один нуклеотидный полиморфизм в rs738409 в пататин-подобном фосфолипазном домене, содержащем ген 3 (PNPLA3), также известный как ген адипонутрина, который тесно связан с повышенным содержанием печеночного жира и повышенными уровнями АЛТ [9]. Для получения дополнительной информации о потенциальных механизмах стеатоза при БВ в одном из последних исследований, результаты которого были опубликованы в 2015 г. [10], была оценена роль содержания меди в печени и нуклеотидного полиморфизма rs738409 в PNPLA3 в развитии стеатоза печени. В исследование были включены 98 пациентов (52 мужчины и 46 женщин). Средний возраст составил 27,6 лет (диапазон: 5,8-61,5 года, CI95%: 24,8-30,4 года). Средний индекс массы тела (ИМТ) равнялся 23,2 (22,2- 24,3) кг/м²; у 68,4% пациентов ИМТ < 25,0 кг/м², 23,5% имели избыточный вес и 8,2% пациентов страдали ожирением. У 69,4% пациентов были печеночные симптомы, 22,4% имели неврологические симптомы и 8,2% были бессимптомными во время диагностики, 46,9% пациентов имели цирроз (F4). Биопсии печени были оценены экспертом-гепатопатологом, с ослепленными клиническими и генетическими данными; фиброз оценивался по шкале METAVIR; стеатоз оценивался по шкале Brunt путем вычисления процента липид-содержащих гепатоцитов к общему числу гепатоцитов при 40-кратном увеличении. Определение одиночного нуклеотидного полиморфизма rs738409 (PNPLA3), генотипирование мутаций АТР7В было частью диагностической работы. В целом, по результатам исследования:

- 52 пациента с БВ (53,1%) имели гистологически доказанный стеатоз;
- умеренный / тяжелый стеатоз (> 33% гепатоцитов, G2-3) наблюдался у 28 пациентов (28,6%);
- средний процент липид-содержащих гепатоцитов в общей популяции исследования был 20,3% (15,3-25,3%);
- стеатоз был значительно выше у педиатрических пациентов (≤18 лет, 30,3% [18,5-42,1%]), чем у взрослых (> 18 лет, 16,7% [11,4-22,0%], p = 0,042,);
- не установлено никакой связи между стеато-

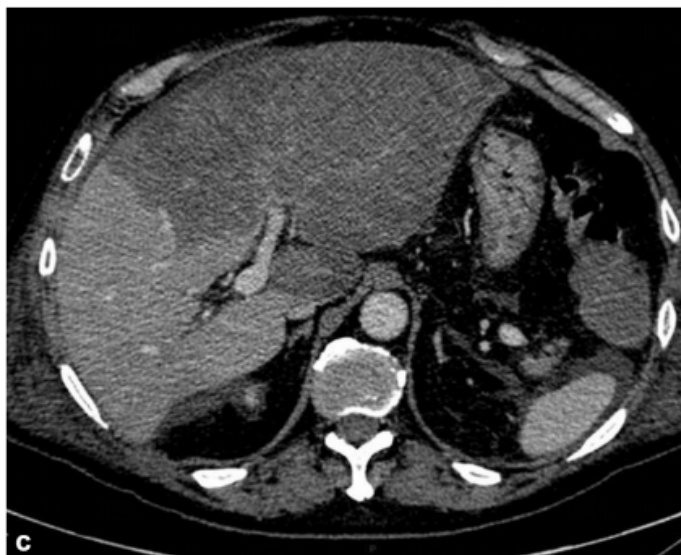


Рис.1 Компьютерная томография органов брюшной полости. Опухолевая инфильтрация левой доли печени, имитирующая локализованный стеатоз

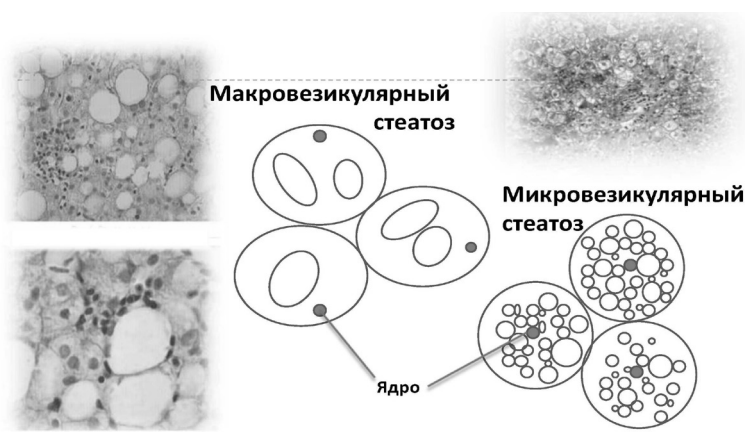


Рис.2 Гистологическая форма стеатоза печени [2].

зом и ИМТ.

Также, в исследовании было продемонстрировано, что у пациентов с гомозиготными мутациями в ATP7B ($n=32$) содержание жира в печени было значительно ниже (13,5% [5,7-21,4%]), чем у пациентов с другими мутациями ($n=66$, 23,6% [17,2-30,0%], $p=0,022$). 43,9% пациентов являлись гомозиготными по основному аллелю (C) PNPLA3, 44,9% ($n=44$) были гетерозиготными и 11,2% ($n=11$) были носителями GG. Отмечено отсутствие различий в ИМТ и полу в соответствии с генотипом PNPLA3.

Таким образом, результаты этого исследования ясно показывают, что стеатоз у пациентов с БВ имеет многофакторное происхождение. Только накопление меди в печени не объясняет степень и/или наличие стеатоза. Двумя наиболее важными факторами, способствующими умеренному/тяжелому стеатозу, являлись молодой возраст на момент постановки диагноза и наличие мутаций PNPLA3. У 53,1% исследованных пациентов с БВ определялись какие-либо признаки стеатоза (G1-3), при этом, у

28,6% – стеатоз от средней до тяжелой степени (G2 и 3).

Вирус гепатита С и стеатоз печени

Имеющиеся на сегодняшний день данные о существовании в печени вируса гепатита С (HCV) и стеатоза не вызывают сомнений:

- стеатоз печени использовался в качестве диагностического ключа в отсутствие серологических тестов на гепатит С [11];
- стеатоз развивается у 40% -86% пациентов с хроническим гепатитом С, и его частота варьируется в зависимости от генотипа [12];
- стеатоз чаще (у 73% пациентов) встречается при инфицировании 3 генотипом, тогда как распространенность стеатоза у пациентов, инфицированных другими генотипами, составляет около 50% [14,15];
- существует значительная корреляция между степенью стеатоза и вирусной нагрузкой РНК виру-

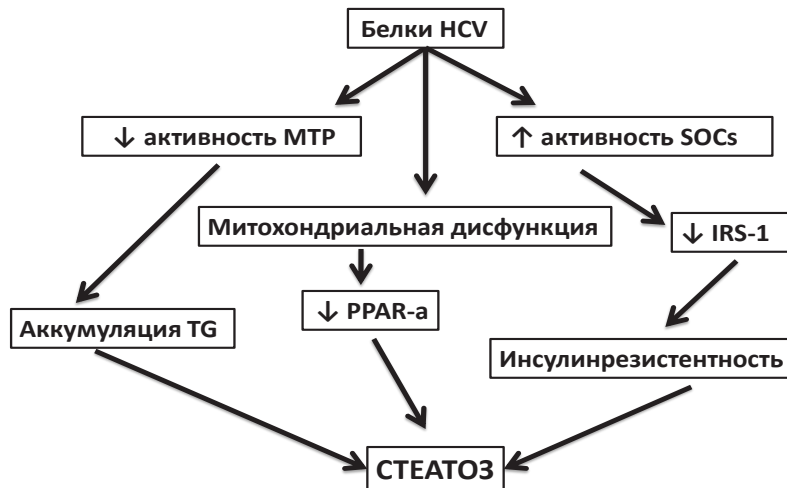


Рис.3 Патогенез стеатоза печени, индуцированного вирусом гепатита С

Примечания:

HCV – вирус гепатита С
 IRS-1- субстрат рецептора инсулина-1;
 МТП-белок микросомального триглицеридного переноса;
 PPAR-α- рецептор, активированный пролифератором пероксисом, α-α;
 SOCs- супрессор цитокиновой сигнализации;
 TG- триглицерид.

Крупнокапельный стеатоз	• Амиодарон • Химиотерапия • Глюкокортикоиды • Метотрексат
Стеатогепатит	• Амиодарон • Метотрексат • Тамоксифен
Мелкокапельный стеатоз	• Аспирин • Глюкокортикоид • НПВП • Тетрациклин • Вальпроевая кислота

Рис. 4 Основные особенности вызванного лекарством стеатоза/стеатогепатита

са гепатита С [13];

- стеатоз менее распространен у носителей генотипа CC28 IL28B, у которых также менее выражены нарушения метаболизма липидов [14].

Механизмы формирования стеатоза печени при инфицировании вирусом гепатита С на протяжении многих лет оставались одной из самых интригующих проблем гепатологии. Для их изучения было проведено значительное количество исследований с использованием образцов биопсии печени, полученных у пациентов, не страдающих ожирением и сахарным диабетом, инфицированных HCV. На основании опубликованных результатов можно утверждать, что HCV ингибирует стимулированный

инсулином тирозин-фосфорилирование субстрата-1 рецептора инсулина в печени (IRS-1), что приводит к ингибированию пути PI3K-Akt, ключевого преобразователя метаболического сигнала инсулина [19, 20]. Также было показано [15], что core-protein HCV нарушает передачу сигналов гепатоцитами за счет увеличения продукции цитокинов, преимущественно TNF-α, активации SOCS и ингибирования IRS посредством нескольких механизмов (рис 3). Основные механизмы индуцированного HCV печеночного стеатоза включают стимуляцию липогенеза, нарушение митохондриального липидного окисления и снижения микросомального переноса триглицеридов белка.

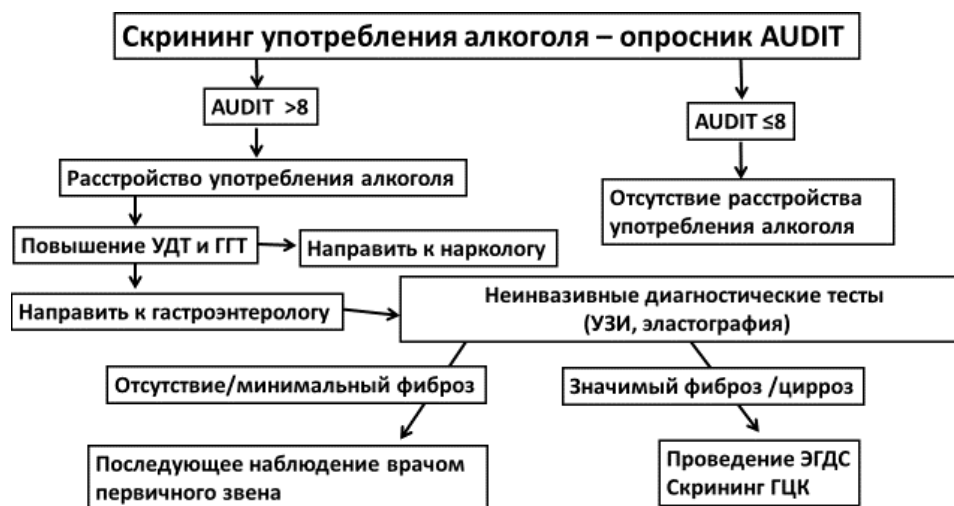


Рисунок 5. Алгоритм диагностики ранней алкогольной болезни печени

Изучение патогенеза стеатоза имело не только научный интерес. Понимание механизмов его формирования привело к определению клинически значимых исходов течения НСВ-инфекции, а именно: ухудшение ответа на лечение, прогрессирование фиброза, повышение кардиоваскулярного риска, риска развития сахарного диабета и гепатоцеллюлярной карциномы.

Лекарственные препараты и стеатоз печени

Лекарственное повреждение печени (ЛПП) является наиболее частой причиной прекращения клинических исследований и постмаркетингового отзыва препарата. Печень является ключевым звеном в метаболизме лекарственных препаратов и потому наиболее уязвима в отношении повреждения ими. Лекарственный стеатоз представляет собой редкую (менее 2% от всех случаев) форму ЛПП [16]. Данные испанской группы по изучению лекарственной болезни печени отмечают, что только в 2 из 110 случаев с доступной гистологией печени преобладает паттерн, определяемый как стеатоз [17]. Многие препараты могут вызывать стеатоз или стеатогепатит с патологическими особенностями, сходными с таковыми при алкогольной или неалкогольной жировой болезни печени (рис.4).

Так, усиление липогенеза гепатоцитов участвует, по крайней мере, частично, в механизме развития гепатотоксичности амиодарона и тамоксифена. Другим механизмом, который может привести к увеличению накопления свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоцитах, является уменьшение включения СЖК в липопротеин низкой плотности или ослабленная секреция последнего. Однако, липотоксический эффект не может быть просто следствием накопления СЖК[18]. В метаболизме липидов и синтезе АТФключевую роль играют ми-

тохондрии. Исследования показали, что такие лекарственные средства как пергекселин, амиодарон и тамоксифен могут накапливаться в митохондриях и мешать митохондриальной транспортной цепи электронов и окислению, в результате чего формируется микровезикулярный стеатоз и некроз. Фактически, окислительный стресс и перекисное окисление липидов были замечены как ведущие причины ЛПП [19].

Алкоголь и стеатоз печени

Алкогольный простой стеатоз развивается приблизительно у 90% лиц, употребляющих алкоголь, и может наблюдаться в течение 2 недель после тяжелого и регулярного употребления алкоголя. Большинство пациентов с простым алкогольным стеатозом являются бессимптомными, но может присутствовать тошнота, анорексия и рвота. Физикальное обследование пациентов с алкогольной жировой печенью обычно демонстрирует только слабо выраженную гепатомегалию. Стеатоз печени быстро исчезает после полного воздержания, поэтому очень важна ранняя диагностика алкогольной болезни печени (АБП) и устранение повреждающего действия алкоголя на печень. Алгоритм диагностики ранней АБП представлен на рис. 5 [20].

Метаболические факторы и стеатоз

Увеличение потребления калорий и снижение физической активности в последние годы, несомненно, способствовали увеличению ожирения и соответственно увеличению распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), проявления которой варьируют от простого стеатоза до развитого фиброза и цирроза. Метаболический синдром (МетС) представляет собой группу метаболических аномалий, которая яв-

ляется предшественником сердечно-сосудистых заболеваний, а пациенты с НАЖБП имеют более высокую частоту шансов развития МетС, чем те, у которых нет НАЖБП. Отношение шансов развития МетС при НАЖБП по отношению к лицам без НАЖБП составило 3.64 (95% CI: 1.5–8.83) – при легкой степени тяжести НАЖБП и 9.4 (95% CI: 3.54–24.98) – при средней/тяжелой степени заболевания [21]. Как МетС, так и НАЖБП включают взаимодействия адипокинов, цитокинов, воспалительных факторов и резистентности к инсулину, а некоторые исследователи предположили, что НАЖБП можно рассматривать как печеночное проявление МетС [20].

В соответствии с клиническими рекомендациями трех европейских ассоциаций EASL-EASD-EASO, 2016 г. [22]:

- все пациенты со стеатозом должны быть обследованы на наличие МетС, независимо от уровня ферментов печени;
- все пациенты с постоянными отклонениями ферментов печени должны быть обследованы на НАЖБП, потому что НАЖБП является основной причиной «криптогенного» их повышения;
- у пациентов с ожирением или МетС, скрининг на НАЖБП с исследованием ферментов печени и/или ультразвуковым исследованием органов брюшной полости должны быть частью рутинной работы.

Заключение:

Стеатоз печени развивается вследствие многих причин, по различным биохимическим механизмам, с различными типами повреждения ткани. Являясь в большинстве случаев ранней формой повреждения печени, стеатоз – потенциально обратимый процесс при устранении действия этиологического фактора. Именно поэтому, выявленный при любом из методов визуализации, стеатоз печени требует дифференциальной диагностики всех возможных гетерогенных причин его формирования и развития.

Литература

1. V. Vilgrain, M. Ronot, M. Abdel-Rehim et al. Hepatic steatosis: A major trap in liver imaging. *Diagnostic and interventional imaging* (2013) 94, 713–727 *Journal of Hepatology* 2016, 64, 138–142 DOI: (10/1016)
2. Дидковский Н.А., Малащенко И. К., Танасова А.Н. Ацетилсалициловая кислота и синдром Рея «РМЖ» №4 от 27.02.2004, стр. 222
3. Е.А. Руина, А.В. Густов, А.А. Смирнов, А.Г. Логанова Рецидивирующий синдром Рейе у взрослого мужчины – трудности диагностики (клинический случай) *Медицинский альманах* №5 (45) 2016 С 141–145
4. Острая жировая дистрофия печени у беременных: интенсивная терапия и акушерская тактика. Клинические рекомендации. – 2017
5. Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1868–1877
6. Aigner E, Strasser M, Haufe H, et al. A role for low hepatic copper concentrations in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 1978–1985
7. Liggi M, Murgio D, Ciolani A, et al. The relationship between copper and steatosis in Wilson's disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37:36–40.
8. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40:

1461–1465

9. Stattermayer A.F. et al. Hepatic steatosis in Wilson disease--Role of copper and PNPLA3 mutations. *Journal of Hepatology*, July 2015, Pages 156–163
10. Wiese M, Haupt R. Histomorphologic picture of chronic non-A, non-B hepatitis. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselk* 1985;45:101–110
11. Cheng F-K F, Torres DM, Harrison S.A. Hepatitis C and lipid metabolism, hepatic steatosis, and NAFLD: still important in the era of direct acting antiviral therapy? *J Viral Hepat* 2014;21:1–8. doi: 10.1111/jvh.12172.
12. Cheng F-K F, Torres DM, Harrison S.A. Hepatitis C and lipid metabolism, hepatic steatosis, and NAFLD: still important in the era of direct acting antiviral therapy? *J Viral Hepat* 2014;21:1
13. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: An update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol* 2014;20:7089–7103.
14. Poynard T, Ratzin V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Albrecht J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38: 75–85
15. Tillmann HL, Patel K, Muir AJ, Guy CD, Li JH, Lao XO, et al. Beneficial IL28B genotype associated with lower frequency of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55:1195–1200.
16. Jamar M.E. Steatosis and hepatitis C. VC The Author(s) 2015. Published by Oxford University Press and the Digestive Science Publishing Co. Limite
17. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:1384–1392. doi: 10.1053/jhep. 2003.09012.
18. Kanaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004;165: 1499–1508. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63408-6.
19. Dominik K. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2016 vol. 4 | 66–75
20. A. Grieco, A. Forgione, L. Miele et al., “Fatty liver and drugs,” *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol.9, no. 5, pp. 261–263, 200
21. R. J. Andrade, M. I. Lucena, M. C. Fernandez et al., “Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period,” *Gastroenterology*, vol. 129, no. 2, pp. 512–521, 2005
22. L. Rabinovich Drug Induced Steatohepatitis: An Uncommon Culprit of a Common Disease *BioMed Research International Volume* 2015, Article ID 168905, 14 pages
23. S. Zelber-Sagi, F. Salomone, H. Yeshua et al., “Non-high-density lipoprotein cholesterol independently predicts new onset of non-alcoholic fatty liver disease,” *Liver International*, vol. 34, no. 6, pp. e128–e135, 2014.
24. I.Larocche, P.Letteron, B. Fromenty et al., Tamoxifen inhibits topoisomerases, depletes mitochondrial DNA, and triggers steatosis in mouse liver, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 321, no. 2, pp. 526–535, 2007.
25. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease 2018, *The American Journal of gastroenterology*
26. Fatina Nasir et al. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis *Gastroenterology and Hepatology*, Volume 11, Issue 3, 2015

Европейский кардиологический конгресс 2019 г., новые клинические рекомендации

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

European congress of cardiology 2019, new clinical guidelines

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

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7

Ключевые слова: Европейский кардиологический конгресс, клинические практические рекомендации, рандомизированные клинические исследования

Резюме

Европейский кардиологический конгресс 2019 г., новые клинические рекомендации

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

Совместный конгресс Европейского общества кардиологов и Всемирный Конгресс кардиологов прошел с 31 августа по 4 сентября 2019 г. в Париже. На конгрессе впервые были представлены результаты целой серии завершившихся рандомизированных клинических исследований. В исследовании DAPA-HF дапаглифлозин, по сравнению с плацебо, снижал риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, а также госпитализации у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, как на фоне сахарного диабета, так и при его отсутствии. Исследование COMPLETE еще раз подтвердило преимущества полной чрескожной коронарной реваскуляризации по сравнению со стентированием инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, которые проявились до-

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

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

Лутай Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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

Жукова Наталья Валерьевна, 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: natalizhukova3@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

стоверным снижением сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда. Исследование THEMIS показало, что у больных с сахарным диабетом и стабильной ишемической болезнью сердца добавление тикагрелора к стандартной терапии, по сравнению с плацебо, сопровождалось достоверным снижением относительного риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта, но приводило к выраженному увеличению риска больших кровотечений. В исследовании ISAR-REACT 5 prasugrel оказался и эффективнее, и безопаснее тикагрелора у пациентов с острыми коронарными синдромами.

Наиболее значимыми итогами Европейского кардиологического конгресса 2019 г. стало принятие пяти новых версий клинических практических рекомендаций, в которых нашли отражение результаты, в том числе, и вышеперечисленных исследований: Рекомендации по хроническому коронарному синдрому; Рекомендации по дислипидемиям: модификация липидов для снижения кардиоваскулярного риска; Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям; Рекомендации по тромбоэмболии легочной артерии; Рекомендации по суправентрикулярным тахикардиям.

Ключевые слова: Европейский кардиологический конгресс, клинические практические рекомендации, рандомизированные клинические исследования.

Abstract

European congress of cardiology 2019, new clinical guidelines

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

The joint Congress of the European society of cardiology and the world Congress of cardiology was held from August 31 to September 4, 2019 in Paris. The Congress was the first to present the results of a series of completed randomized clinical trials. In the DAPA-HF study, dapagliflozin, compared with placebo, reduced the risk of cardiovascular death and death from all causes, as well as hospitalization of patients with heart failure with a low left ventricular ejection fraction, both in the background of diabetes and in its absence. The COMPLETE study once again confirmed the benefits of complete percutaneous coronary revascularization compared to stenting of the infarct-associated artery in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation, which showed a significant reduction in cardiovascular death and myocardial infarction. The THEMIS study showed that in patients with diabetes mellitus and stable coronary heart disease, the addition of ticagrelor to standard therapy, compared with placebo, was accompanied by a significant reduction in the relative risk of cardiovascular death, myocardial infarction and stroke, but led to a pronounced increase in the risk of large bleeding. In the ISAR-REACT 5 study, prasugrel was both more effective and safer than ticagrelor in patients with acute coronary syndromes.

The most significant outcome of the European Congress of cardiology 2019 was the adoption of five new versions of clinical guidelines, which reflect the results, including the above studies. These are Recommendations for chronic coronary syndrome; recommendations for dyslipidemia: lipid modification to reduce cardiovascular risk; Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases; Recommendations for pulmonary embolism; Recommendations for supraventricular tachycardia.

Key words: European Congress of cardiology, clinical practice guidelines, randomized clinical trials.

Совместный конгресс Европейского общества кардиологов и Всемирный Конгресс кардиологов прошел с 31 августа по 4 сентября 2019 г. в Париже. Столица Франции уже не в первый раз принимала этот наиболее значимый международный кардиологический форум. В 2019 г. в Европейском кардиологическом конгрессе приняли участие около 32 000 делегатов из 150 стран, при этом российская делегация была одной из наиболее многочисленных.

На конгрессе впервые были представлены результаты целой серии завершившихся рандомизированных клинических исследований. Особый интерес вызвали результаты исследования DAPA-HF, в котором дапаглифлозин – представитель одного из наиболее современных классов сахароснижающих препаратов, ингибиторов натрий-глюкозного ко-

транспортера 2 типа продемонстрировал положительное влияние на прогноз. При этом, дапаглифлозин, по сравнению с плацебо, снижал риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, а также госпитализации у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, как на фоне сахарного диабета, так и при его отсутствии [1, 2].

Исследование COMPLETE еще раз подтвердило преимущества полной чрескожной коронарной реваскуляризации по сравнению со стентированием инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST, которые проявились достоверным снижением сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда [3].

Исследование THEMIS позволило расширить по-

казания для двойной антитромбоцитарной терапии, показав, что у больных с сахарным диабетом и стабильной ишемической болезнью сердца добавление тикагрелора к стандартной терапии, по сравнению с плацебо, сопровождалось достоверным снижением относительного риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта, но приводило к выраженному увеличению риска больших кровотечений [4].

Определенным разочарованием стали результаты исследования PARAGON-HF, в котором относительно новый препарат, ранее доказавший свое положительное влияние на прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, сакубитрил/вальсартан был оценен у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. В этом исследовании сакубитрил/вальсартан, по сравнению с терапией вальсартаном, не показал достоверного снижения частоты сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Хотя, в отдельной выборке, у женщин частота этой комбинированной конечной точки все-таки была достоверно ниже [5].

Исследование ISAR-REACT 5, показало, что прасугрел и тикагрелор у пациентов с ОКС, подвергающихся чрескожному вмешательству, не обладают сопоставимыми эффектами, как это считалось ранее. Прасугрел оказался и эффективнее, и безопаснее тикагрелора у пациентов с острыми коронарными синдромами с подъемом и без подъема сегмента ST [6].

Наиболее значимыми итогами Европейского кардиологического конгресса 2019 г. стало принятие пяти новых версий клинических практических рекомендаций, в которых нашли отражение результаты, в том числе и вышеперечисленных исследований. Это Рекомендации по хроническому коронарному синдрому; Рекомендации по дислипидемиям: модификация липидов для снижения кардиоваскулярного риска; Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям; Рекомендации по тромбоэмболии легочной артерии; Рекомендации по суправентрикулярным тахикардиям.

Одними из наиболее обсуждаемых стали Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов (ESC) по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома (ХКС). Этот документ стал обновлением рекомендаций 2013 г. по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Введение нового термина, по аналогии с острым коронарным синдромом, обусловлено тем, что течение стабильной ишемической болезни сердца может быть разнообразным, периоды стабильного течения в большинстве случаев сменяются нестабильными, связанными, как правило, с атеротромботическим событием в результате разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки. Клинические проявления типичной стенокардии стали более редкими, уве-

личился процент пациентов с нетипичными, в ряде случаев скрытыми проявлениями заболевания, которые в любом случае должны рассматриваться как признаки хронического, прогрессирующего и очень серьезного заболевания.

В новых рекомендациях по ХКС предложено выделять шесть наиболее вероятных клинических сценариев:

- пациенты с типичными проявлениями стенокардии и/или одышкой;
- пациенты с новым эпизодом сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка и подозрением на ИБС;
- бессимптомные и симптомные пациенты со стабильными симптомами в сроке менее 1 года после ОКС или реваскуляризации;
- бессимптомные и симптомные пациенты в сроке более 1 года после постановки диагноза или реваскуляризации;
- пациенты с предполагаемой вазоспастической или микрососудистой стенокардией;
- бессимптомные пациенты с установленной ИБС при скрининге.

В разделе диагностики внесены изменения в оценку предтестовой вероятности, предложены модифицированные модели шкалы оценки суммарного сердечно-сосудистого риска SCORE для стран с различной распространенностью коронарной болезни сердца. При постановке диагноза инвазивные методы диагностики рекомендуются, в первую очередь, пациентам с высокой вероятностью заболевания. При средней вероятности акцент должен быть на использовании функциональных тестов – стресс-ЭКГ или стресс-ЭхоКГ методов. Основной акцент сделан на необходимости более широкого использования КТ ангиографии коронарных артерий у растущей доли пациентов, у которых диагноз заболевания кажется маловероятным.

Направления лечения остались прежними, но в них нашли отражение изменения в других Рекомендациях ESC и результаты закончившихся крупных рандомизированных клинических исследований. Так, в разделе гиполипидемической терапии закреплена позиция возможного использования с целью достижения рекомендуемого целевого уровня ХС ЛПНП, кроме традиционной терапии статинами, эзимиба и ингибиторов PCSK 9. В разделе антитромботической терапии появилась рекомендация более широкого применения двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов высокого ишемического и низкого геморрагического риска. У пациентов, имеющих показания для терапии оральными антикоагулянтами, рекомендуется использовать антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К.

Интересные изменения коснулись выбора стратегии антиишемической терапии. Подчеркивается,

что, несмотря на то, что сохраняется деление антиишемических лекарственных препаратов на средства первой и второй линии, нет достаточной доказательной базы, позволяющей отдавать предпочтение какому-то одному классу препаратов. Кроме того, нет доказательств, что добавление второго препарата позволит повысить эффективность антиишемической терапии. В связи с этим у каждого пациента необходимо стремиться к подбору индивидуального варианта эффективного лечения симптомов.

Новым является подход к рекомендуемым пошаговым вариантам выбора антиишемических лекарственных агентов, в зависимости от особенностей клинической ситуации. В стандартной ситуации в качестве первого шага предлагается использование бета-адреноблокатора или блокатора кальциевых каналов. При неэффективности второй шаг предполагает комбинацию бета-адреноблокатора и дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов. Третьим шагом может быть использование препаратов второй линии (продолгованных нитратов, ивабрадина, триметазидина, ранолазина или никорандила).

У пациентов с ЧСС более 80 ударов в минуту в качестве первого шага может быть использование бета-адреноблокатора или недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов. При неэффективности второй шаг допускает их совместное использование, третий шаг – добавление ивабрадина.

У пациентов с ЧСС менее 50 ударов в минуту в качестве первого шага может быть использование дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов, второй шаг – продолгованный нитрат, третий шаг – их комбинация, четвертый шаг – добавление никорандила, триметазидина или ранолазина.

У пациентов с дисфункцией левого желудочка или сердечной недостаточностью начинать лечение рекомендуется с использования бета-адреноблокатора, к которому на втором этапе может быть добавлен ивабрадин или продолгованный нитрат и уже в качестве третьего шага – препарат второй линии.

У пациентов с низким артериальным давлением рекомендуется использовать низкие дозы бета-адреноблокатора или недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов. На втором этапе может быть добавлена низкая доза продолгованного нитрата и на третьем этапе – добавлен ивабрадин, триметазидин или ранолазин. Несмотря на предложенную пошаговую схему, оговаривается, что она не должна быть жесткой, и у некоторых пациентов в качестве первого шага могут быть использованы лекарственные препараты второй линии [7].

Неразрывно связана с Рекомендациями ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома принятая новая версия Рекомендаций ESC и Европейского общества атеросклероза (EAS) по дислипидемиям: модификация липидов для снижения кардиоваскулярного риска. Одной из

центральных новостей стало принятие новых целевых уровней ХС ЛПНП, которые нацеливают на более агрессивную липидснижающую терапию с расширением возможности комбинированной терапии. Так, для пациентов очень высокого риска рекомендовано снижение ХС ЛПНП не менее чем на 50% от исходного (не зависимо от того каким он был), целевое значение этого показателя менее 1,4 ммоль/л. К категории пациентов очень высокого риска относятся больные с установленным сердечно-сосудистым заболеванием; пациенты с сахарным диабетом (СД) в сочетании с сердечно-сосудистым заболеванием или поражением органов-мишеней или тремя и более факторами риска или с ранним началом СД 1 типа и его длительностью более 20 лет; хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²; семейная гиперхолестеринемия в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска; 10-летний риск по шкале SCORE $\geq$ 10%.

Впервые выделена особая категория пациентов – «экстремально» высокого риска: это больные, у которых в течение 2 лет произошло повторное сосудистое событие (не обязательно того же типа, например, инфаркт миокарда и ишемический инсульт). Для данной категории рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛПНП менее 1.0 ммоль/л.

Для пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 1,8 ммоль/л и также снижение ХС ЛПНП не менее, чем на 50% от исходного. В эту категорию относятся пациенты со значительно повышенным одним из факторов риска, таких, как холестерин $\geq$ 8 ммоль/л или АД $\geq$ 180/110 мм.рт.ст.; лица с СД без поражения органов-мишеней и длительностью СД более 10 лет в сочетании с одним дополнительным фактором риска; пациенты с ХБП со СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²; пациенты с семейной гиперхолестеринемией без сердечно-сосудистых заболеваний или факторов риска; пациенты, имеющие по шкале SCORE 10-летний риск более 5% и менее 10%.

Для пациентов с умеренным риском, куда относятся молодые пациенты с СД 1 типа моложе 35 лет или СД 2 типа моложе 50 лет с длительностью СД менее 10 лет и не имеющие других факторов риска, а также пациенты, имеющие по шкале SCORE 10-летний риск более 1% и менее 5%, рекомендован целевой уровень ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л. Для пациентов низкого риска (по шкале SCORE 10-летний риск менее 1%) целевой уровень ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л.

В новых Европейских рекомендациях по дислипидемиям в разделе диагностики сделан акцент на определение коронарного кальция по данным КТ как модификатора риска у бессимптомных пациентов с низким или умеренным риском. Медикаментозная терапия гиперхолестеринемии предусматривает достижение целевых уровней ХС ЛПНП с использованием различных доз статинов или путем комбинированной терапии статина и

эзителимиба или статина в сочетании с эзителимбом и ингибитором PCSK 9. Для медикаментозной терапии гипертриглицеридемии также рекомендована терапия статинами. Для пациентов, у которых, несмотря на лечение статинами, сохраняется уровень триглицеридов 1,5-5,6 ммоль/л, следует рассматривать дополнительный прием Омега-3 ПНЖК (икосапент этил дважды в сутки по 2 г/день).

При обсуждении особенностей ведения отдельных категорий пациентов с дислипидемиями, внесены изменения в рекомендации по ведению пожилых пациентов. Для первичной профилактики терапия статинами у пациентов моложе 75 лет рекомендуется с учетом сердечно-сосудистого риска, а в возрасте старше 75 лет может рассматриваться только у пациентов высокого и очень высокого риска. Уточнили также тактику ведения пациентов с ОКС, при котором рекомендуется при отсутствии противопоказаний начать терапию статинами в максимально возможных дозах, несмотря на уровень ХС ЛПНП. Через 4-6 недель, если целевой уровень ХС ЛПНП на максимально возможной дозе не достигнут, необходимо добавить эзителимб. Если целевой уровень не достигается и на этой комбинированной терапии, нужно как можно раньше добавить ингибитор PCSK 9 [8].

В Рекомендациях ESC и Европейской ассоциации сахарного диабета (EASD) по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям нашли отражение результаты крупных рандомизированных исследований последних лет, обозначивших возможность улучшения сердечно-сосудистого прогноза при использовании современной антидиабетической терапии. Это исследования по применению у пациентов с сахарным диабетом и высоким сердечно-сосудистым риском ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа эмпаглифлозина EMPA-REG OUTCOME, канаглифлозина CANVAS, дапаглифлозина DAPA-HF, а также исследования по использованию агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, в частности, лираглутида LEADER. В результате этого отказались от уже ставшей привычной рекомендации рассматривать метформин как универсальный препарат стартовой терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Согласно Рекомендациям 2019 г., метформин должен быть использован для инициации лечения у пациентов СД 2 типа с ожирением, умеренного сердечно-сосудистого риска, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с СД 2 типа, имеющих сердечно-сосудистые заболевания или повреждение органов-мишеней или несколько факторов риска, начинать лечение рекомендуется с применения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [9].

Рекомендации ESC совместно с Европейским респираторным Обществом по ведению пациентов с ТЭЛА предлагают четко сформулированные признаки гемодинамической нестабильности, харак-

терные для ТЭЛА высокого риска: остановка сердца, гипотония менее 90 мм рт.ст. или падение САД на 40 мм рт.ст., минимум на 15 минут, от исходного, потребность в вазопрессорах для поддержания САД более 90 мм рт.ст. Подчеркивается, что даже у пациентов низкого риска должно оцениваться состояние правого желудочка с применением визуализирующих методик, определения уровня тропонина, натрийуретических пептидов.

В острой фазе препаратами первой линии являются прямые пероральные антикоагулянты, а тактика использования низкомолекулярного гепарина с последующим переходом на антагонист витамина К рассматривается как альтернативная.

Длительность и тактика дальнейшей антикоагулянтной терапии основывается на определении категории риска повторной ТЭЛА. К пациентам низкого риска (менее 3%) отнесены больные, имеющие большие обратимые факторы, например, обширная операция, травма с переломом и длительной иммобилизацией, постельный режим из-за острого состояния более 3 дней. У этих пациентов рекомендуемая продолжительность антикоагулянтной терапии составляет 3 месяца.

К пациентам среднего риска (3-8%) отнесены пациенты с такими преходящими факторами риска, как госпитализация и постельный режим из-за острого состояния менее 3 дней; постельный режим вне стационара более 3 дней; прием эстрогенов; беременность, лактация; гормональная контрацепция. Кроме этого, в категорию среднего риска попадают пациенты, имеющие незлокачественные персистирующие факторы риска: воспаление толстого кишечника, активные аутоиммунные заболевания и лица без установленных факторов риска. У этих пациентов рекомендуется неопределенно долгая длительность антикоагулянтной терапии. Если пациенты получают прямой пероральный антикоагулянт, через 6 месяцев его доза должна быть снижена (ривароксабан 10 мг в сутки, апиксабан 2,5 x 2 раза в день).

В категорию высокого риска повторной ТЭЛА отнесены пациенты со злокачественными образованиями, антифосфолипидным синдромом и повторными венозными тромбоэмболиями или ТЭЛА вне больших обратимых факторов риска. У этих пациентов также рекомендуется неопределенно долгая длительность антикоагулянтной терапии. У пациентов со злокачественными новообразованиями (кроме желудочно-кишечного тракта) в качестве альтернативы низкомолекулярному гепарину могут быть использованы прямые пероральные антикоагулянты. У пациентов с антифосфолипидным синдромом рекомендуется длительная терапия антагонистом витамина К [10].

Литература

1. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, Kober L, Kosiborod M, Martinez F, et al. NEJM. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. [Epub ahead of print].
2. Nassif M, Windsor S, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi S,

et al. *Circulation*. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929. [Epub ahead of print].

3. <https://cardioweb.ru/news/item/1743-patsientam-s-ostryim-koronarnym-sindromom-rekomendovana-polnaya-revaskulyarizatsiya-miokarda>

4. <https://www.medscape.com/viewarticle/909536>

5. Solomon S, Rizkala A, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2017;5(7):471-482. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.013.

6. Schüpke S, et al. "Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes" *N Engl J Med* 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1908973.

7. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, ebz425, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

8. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, ebz455, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

9. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

European Heart Journal, ebz486, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

10. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, ebz405, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

Новые рекомендации по ведению пациентов с наджелудочковой тахикардией (ESC 2019). Акцент на суправентрикулярные тахикардии при врожденных пороках сердца.

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

2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) in congenital heart defects.

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

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия.

Ключевые слова: клинические рекомендации, суправентрикулярная тахикардия, врожденные пороки сердца, катетерная абляция

Резюме

Новые рекомендации по ведению пациентов с наджелудочковой тахикардией (ESC 2019). Акцент на суправентрикулярные тахикардии при врожденных пороках сердца.

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

В статье представлены данные о тактике лечения суправентрикулярных тахикардий у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца, которые были озвучены на Европейском конгрессе кардиологов в 2019 году.

Количество взрослых пациентов с врожденными пороками сердца за последнее десятилетие уве-

Лутай Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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

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

лилось на 60%. По оценкам, в Европейском Союзе проживает около 1 миллиона взрослых с данной патологией. В Российской Федерации частота пороков сердца составляют около 30% от всех врожденных заболеваний. Несмотря на постоянный прогресс в детской кардиохирургии, который позволяет 90% детей дожить до зрелого возраста, в дальнейшем такие пациенты сталкиваются с поздними осложнениями, которые приводят к увеличению заболеваемости и смертности. Наиболее частыми осложнениями являются сердечная недостаточность и аритмии.

Это связано с основным пороком сердца, предыдущими или сохраняющимися проблемами с гемодинамикой и предыдущими хирургическими вмешательствами, которые привели к повреждению и рубцеванию миокарда. Виды аритмий варьируют от брадикардии к суправентрикулярным тахикардиям или опасным для жизни желудочковой тахикардией или фибрилляции.

Согласно данным рекомендациям, группу риска составляют пациенты с обструктивными поражениями выходного тракта левого желудочка, тетрадой Фалло, после операции Фонтена и единственным правым желудочком.

К сожалению, диагноз и лечение аритмий у пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) осложняется необычным механизмом возникновения тахикардии, сложной внутрисердечной анатомией и нестандартным доступом к сердцу, например, из-за аномальной венозной анатомии. Как следствие, данным пациентам требуется специфическая диагностика, использование отличающихся от принятых доступов к сердцу и наличие сложного электрофизиологического оборудования для выполнения процедуры катетерной абляции.

Согласно протоколам, для лечения суправентрикулярных аритмий у данной категории больных рекомендуется использовать катетерную абляцию. Применение медикаментозной терапии необходимо рассматривать преимущественно при острых пароксизмах тахикардии.

Ключевые слова: клинические рекомендации, суправентрикулярная тахикардия, врожденные пороки сердца, катетерная абляция.

Abstract

2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) in congenital heart defects.

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

The article presents data on the tactics of supraventricular tachycardia among adult patients with congenital heart defects, which were presented at the European Congress of Cardiology in 2019.

The number of adults with congenital heart disease is increasing at a rate of 60% per decade in developed countries. Currently, it is estimated that 1 million adults with congenital heart disease live in the European Union. In the Russian Federation, these defects account for about 30% of all congenital diseases. Despite of the constant progress in pediatric cardiac surgery, which allows 90% of children to live to adulthood, in the future these patients face late complications that lead to an increase in morbidity and mortality. The most common complications are heart failure and arrhythmia.

This is due to the underlying cardiac defect, previous or persisting haemodynamic issues, and previous surgical interventions resulting in myocardial damage and scarring. Arrhythmic burden ranges from bradycardia arrhythmias to supraventricular tachycardia, and life-threatening ventricular tachycardia or fibrillation.

According to these recommendations, the risk group includes patients with obstructive lesions of the left ventricle, The Fallot, after Fontaine surgery and the only right ventricle.

Unfortunately, diagnosis and treatment of arrhythmias in ACHD patients is complicated by the unusual nature of tachycardia, complex intracardiac anatomy, and especially by difficulties in accessing the heart, for example due to abnormal venous anatomy. As a consequence, specific expertise in patients with ACHD and access to adequate electrophysiological tools are required when performing catheter ablation procedures in these patients.

The main treatment for supraventricular arrhythmias in this category of patients is catheter ablation. The use of drug therapy is recommended to be considered mainly in acute paroxysms tachycardia.

Keywords: clinical recommendations, supraventricular tachycardia, congenital heart defects, catheter ablation.

В начале сентября 2019 года в Париже (Франция) состоялся очередной конгресс Европейского общества кардиологов. На конгрессе было представлено несколько обновленных клинических рекомендаций, в том числе, «Руководство по ведению пациентов с наджелудочковой тахикардией». Это руководство является обновлением рекомендаций ESC/EAS 2003 года по лечению аритмий.

В основе суправентрикулярной тахикардии (СВТ) лежит механизм re-entry, который связан с неоднородной проводимостью и рефрактерностью сердечной мышцы. Данное нарушение ритма редко представляют опасность для жизни в острой фазе, в отличие от желудочковых аритмий. Тем не менее, большинство СВТ, если их не лечить, являются пожизненными состояниями, которые влияют на работу сердца, увеличивают риск инсульта и отрицательно влияют на качество жизни [1, 17].

Рекомендации содержат несколько основных разделов, один из которых посвящен лечению СВТ у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС). В настоящее время в Европейском Союзе проживает около 1 миллиона взрослого населения с ВПС [2]. В Российской Федерации частота данных пороков составляет около 30% от всех врожденных заболеваний [1]. Несмотря на постоянный прогресс в детской кардиохирургии, который позволяет 90% детей дожить до зрелого возраста, в дальнейшем такие пациенты сталкиваются с поздними осложнениями, которые приводят к увеличению заболеваемости и смертности [13]. Наиболее частыми осложнениями являются сердечная недостаточность и аритмии. Это связано, в первую очередь, с основным дефектом сердца, а также с предыдущими или постоянными гемодинамическими проблемами и ранними хирургическими вмешательствами, приводящими к повреждению миокарда и образованию рубцов [2].

Помимо того, что СВТ часто проявляются различными клиническими симптомами, они являются факторами внезапной сердечной смерти у пациентов с ВПС. Эта проблема особенно затрагивает пациентов с обструктивными поражениями выходного тракта левого желудочка, тетрадой Фалло, после операции Фонтена и единственным правым желудочком. К сожалению, диагностика и лечение аритмий у пациентов с ВПС осложняются нетипичной природой тахикардии, сложной внутрисердечной анатомией и особенно трудностями с доступом к сердцу, например, из-за аномальной венозной анатомии. Тем не менее, даже пациенты с несложными поражениями, такими как дефекты межпредсердной перегородки, имеют повышенный риск развития аритмий в течение жизни [10]. Как следствие, при выполнении процедур катетерной абляции у этих пациентов требуется особая диагностика генеза аритмий и доступ к высокотехнологическому электрофизиологическому оборудованию.

Фармакологическая антиаритмическая терапия

В представленных клинических рекомендациях описаны основные подходы к лечению СВТ [3, 4]. При возникновении пароксизма СВТ у пациентов с ВПС подходы соответствуют базовым алгоритмам лечения аритмии у больных с узким комплексом QRS. При стабильной гемодинамике рекомендуется начинать терапию с вагусных проб (I В), при неэффективности вводится аденозин 6-18 мг в/в болюсно (I В), также могут быть использованы верапамил или дилтиазем (IIa В) или бета-блокаторы (IIa С). Синхронизирующая кардиоверсия рекомендуется при нестабильной гемодинамике, а также при неэффективности медикаментозной терапии или для контроля тахикардии (I В). В плане назначения поддерживающей антиаритмической терапии рандомизированные контролируемые испытания у пациентов с ВПС отсутствуют [9]. Все антиаритмические препараты имеют проаритмогенный эффект, а многие пациенты с ВПС имеют дисфункцию синусового узла или предрасположенность к атрио-вентрикулярным блокадам. Поэтому антиаритмические препараты следует применять с особой осторожностью, и, как правило, они предназначены для симптомных пациентов после того, как была проведена процедура катетерной абляции (IIa С). При очаговой предсердной тахикардии или фибрилляции предсердий для замедления АВ-узловой проводимости рекомендуется использовать бета-блокаторы (IIa С). Они также могут быть рассмотрены у пациентов с транспозицией магистральных артерий после операции предсердного переключения (IIa С). Однако необходимо соблюдать осторожность, так как у этих пациентов может быть хронотропная некомпетентность, которая усугубится при приеме бета-блокаторов. В связи с общепризнанными проаритмическими эффектами препараты III класса (амиодарон) следует применять с особой осторожностью в условиях ВПС (IIb С). Аналогичные соображения относятся к хинидину, дизопирамиду и соталолу (III С). В недавнем отчете об исследовании DARE было четко установлено, что амиодарон, флекаинид и соталол являются проаритмическими, особенно при наличии продолжительного интервала QT, у пожилых женщин и у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, случаями внезапной сердечной смерти в семье и гипокалиемией.

Таким образом, согласно рекомендациям, в первую очередь для поддерживающей терапии необходимо использовать катетерную абляцию во всех случаях, когда это возможно [2].

Катетерная и хирургическая абляция

В рекомендациях также обращается внимание на то, что у части пациентов с ВПС вследствие анатомии и предшествующих операций может быть затруднен доступ для проведения катетерной абляции. Кроме того, генез СВТ часто нетипичен и свя-

зан с множественными цепями re-entrancy и наличием фиброзной ткани в предсердиях. Таких пациентов рекомендуется направлять в специализированные центры с достаточным опытом, большими объемами процедур абляции и расширенными возможностями картирования. Согласно статистике, хирургическая абляция СВТ у пациентов с ВПС эффективна более, чем в 95% случаев, хотя средняя частота рецидивов может приближаться к 20%. Предоперационная катетерная абляция или операция по поводу сопутствующей аритмии должны рассматриваться у пациентов с ВПС, перенесших кардиохирургическое вмешательство, поскольку его включение может привести к улучшению функционального класса и потенциально уменьшению потребности в хронических антиаритмических препаратах в этой уязвимой группе населения [6, 15].

В отдельном разделе рассмотрены вопросы тактики ведения аритмий при наиболее часто встречающихся врожденных пороках сердца у взрослых.

Дефект межпредсердной перегородки

Частота предсердных аритмий у пациентов с дефектами межпредсердной перегородки колеблется в пределах 5–15%. Точных данных о риске развития СВТ после закрытия дефекта межпредсердной перегородки на сегодняшний день не существует. При возникновении пароксизмов СВТ рекомендуется проведение катетерной абляции. По данным литературы, рецидивы возникают в 40–44%, но, по мнению авторов, это не должно исключать процедуру абляции в данных случаях [18].

Аномалия Эбштейна

Суправентрикулярные тахикардии при аномалии Эбштейна, встречаются у 25–65% больных. Наиболее часто встречаются трепетание предсердий, очаговые предсердные тахикардии и фибрилляция предсердий. У некоторых пациентов диагностируют синдром WPW. При данном пороке часто необходимо использовать более одной точки доступа, что само по себе может увеличить риск гемодинамического компромисса и внезапной сердечной смерти. В то же время проведение катетерной абляции достаточно эффективно у данных больных, но иногда необходимы повторные процедуры, так как у некоторых пациентов существует несколько целей абляции [14].

Транспозиция магистральных артерий

Возникновение СВТ у пациентов данной категории связано с предшествующей операцией в анамнезе и возникающих после нее участков рубцевания. Кроме того, часто возникает дисфункция синусового узла, как следствие процедуры переключе-

ния предсердий. Так как возникающие тахикардии плохо переносятся пациентами с правожелудочковой и диастолической дисфункцией, очень важным является подход к удержанию синусового ритма. Рекомендуется использовать процедуру катетерной абляции, хотя частота рецидивов приближается к 30% в течение длительного периода наблюдения. Но применение антиаритмических препаратов ограничено из-за дисфункции желудочков и синусового узла, а также проаритмогенного риска [19].

Тетрада Фалло

СВТ часто встречаются у пациентов с тетрадой Фалло. Помимо симптомов, возникновение суправентрикулярных аритмий связано со статистически более высоким риском внезапной сердечной смерти в этой популяции.

В качестве первой линии также стоит рассматривать катетерную абляцию, так как она имеет большой процент эффективности. Кроме того, пациенты с недавно возникшими предсердными аритмиями должны быть тщательно обследованы, чтобы исключить возможные гемодинамические поражения, такие как тяжелая регургитация на легочном клапане, которые возможно откорректировать хирургическим или интервенционным путем, что косвенно приведет к уменьшению нагрузки на аритмию [4].

Операция Фонтена

Пациенты с классической (атриопульмональной) процедурой Фонтена подвергаются особенно высокому риску развития предсердной тахикардии, а у 60% СВТ развивается после 15 лет наблюдения. В дополнение к симптомам и повышенному риску тромбоэмболии, СВТ гемодинамически плохо переносится у пациентов с унивентрикулярными сердцами и может привести к быстрому прогрессированию сердечной недостаточности.

Катетерная абляция часто бывает эффективной, но ее сложно провести из-за характера контуров аритмии, а также проблем с доступом к сердцу. Различные хирургические модификации, такие как преобразование в общую кавопульмональную связь, могут уменьшить риск предсердных аритмий [16].

Таким образом, суправентрикулярные тахикардии являются наиболее частым нарушением сердечного ритма у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. Группа с наибольшим риском развития аритмий включает пациентов с обструктивными поражениями выходного тракта левого желудочка, тетрадой Фалло, после операции Фонтена и единственным правым желудочком.

Основным методом лечения суправентрикулярных аритмий у данной категории больных, согласно клиническим рекомендациям ESC 2019 г, является катетерная абляция. Медикаментозная терапия рекомендуется преимущественно при острых пароксизмах тахикардии.

Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма сердца и проводимости // Кардиологический вестник. - 2014. - № 2. - С. 4-44
2. ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia: The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC); Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) Eur Heart J 2019; Aug 31
3. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, Connolly HM, Grogan MA, Friedman PA, Warnes CA, Asirvatham SJ. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. Int J Cardiol 2012;154:270274
4. de Groot NMS, Lukac P, Schalij MJ, Makowski K, Szili-Torok T, Jordans L, Nielsen JC, Jensen HK, Gerdes JC, Delacretaz E. Long-term outcome of ablative therapy of post-operative atrial tachyarrhythmias in patients with tetralogy of Fallot: a European multi-centre study. Europace 2012;14:522527
5. Deal BJ, Mavroudis C, Backer CL, Buck SH, Johnsrude C. Comparison of anatomic isthmus block with the modified right atrial maze procedure for late atrial tachycardia in Fontan patients. Circulation 2002;106:575579.
6. Deal BJ, Mavroudis C. Arrhythmia surgery for adults with congenital heart disease. Card Electrophysiol Clin 2017;9:329340.
7. Gallego P, Gonzalez AE, Sanchez-Recalde A, Peinado R, Polo L, Gomez-Rubin C, Lopez-Sendon JL, Oliver JM. Incidence and predictors of sudden cardiac arrest in adults with congenital heart defects repaired before adult life. Am J Cardiol 2012;110:109117.
8. Hernandez-Madrid A, Paul T, Abrams D, Aziz PF, Blom NA, Chen J, Chessa M, Combes N, Dagres N, Diller G, Ernst S, Giamberti A, Hebe J, Janousek J, Kriebel T, Mollado J, Moreno J, Peinado R, Pison L, Rosenthal E, Skinner JR, Zeppenfeld K; ESC Scientific Document Group. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. Europace 2018;20:17191753.
9. Israel CW, Barold SS. Electrical storm in patients with an implanted defibrillator: a matter of definition. Ann Noninvasive Electrocardiol 2007;12:375382.
10. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, Budts W, Zwinderman AH, Van Gelder IC, Mulder BJ. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. Circulation 2012;126:19441954.
11. Lin JH, Kean AC, Cordes TM. The risk of thromboembolic complications in Fontan patients with atrial flutter/fibrillation treated with electrical cardioversion. Pediatr Cardiol 2016;37:13511360. 491.
12. Marelli AJ, Ionescu-Itu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. Circulation 2014;130:749756.
13. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. Circulation 2010;122:22642272
14. Roten L, Lukac P, De Groot N, Cosedis Nielsen J, Szili-Torok T, Kjaerulf Jensen H, Zimmermann M, Delacretaz E. Catheter ablation of arrhythmias in Ebstein's anomaly: a multicenter study. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22:13911396
15. Shivapour JK, Sherwin ED, Alexander ME, Cecchin F, Mah DY, Friedman JK, Marx GR, del Nido PJ, Walsh EP. Utility of preoperative electrophysiologic studies in patients with Ebstein's anomaly undergoing the Cone procedure. Heart Rhythm 2014;11:182186.
16. Stewart RD, Pasquali SK, Jacobs JP, Benjamin DK, Jagers J, Cheng J, Mavroudis C, Jacobs ML. Contemporary Fontan operation: association between early outcome and type of cavopulmonary connection. Ann Thorac Surg 2012;93:12541260; discussion 1261.
17. Verbeugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Sieswerda GT, Plokker HW, Grobbee DE, Mulder BJ. The emerging burden of hospital admissions of adults with congenital heart disease. Heart 2010;96:872878
18. Wasmer K, Ko"be J, Dechering DG, Bittner A, Mo"nnig G, Milberg P, Baumgartner H, Breithardt G, Eckardt L. Isthmus-dependent right atrial flutter as the leading cause of atrial tachycardias after surgical atrial septal defect repair. Int J Cardiol 2013;168:24472452
19. Wu J, Deisenhofer I, Ammar S, Fichtner S, Reents T, Zhu P, Jilek C, Kolb C, Hess J, Hessling G. Acute and long-term outcome after catheter ablation of supraventricular tachycardia in patients after the Mustard or Senning operation for D-transposition of the great arteries. Europace 2013;15:886891.

Фенотипические признаки метаболического синдрома у больных псориазом

И.В. Рычкова¹, О.А. Притуло², А.С. Веремьев²

Phenotypic signs of metabolic syndrome in patients with psoriasis

I.V. Rychkova, O.A. Prytulo, A.S. Veremeev

¹ГБУЗ РК «Клинический кожно-венерологический диспансер» клинко-диагностическое отделение, 295000, 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, фенотипические признаки метаболического синдрома больных псориазом.

Резюме

Фенотипические признаки метаболического синдрома у больных псориазом.

И.В. Рычкова, О.А. Притуло, А.С. Веремьев

Псориаз – распространенное хроническое воспалительное, иммуноопосредованное заболевание кожи, мультифакториальной природы с доминирующим ролью в развитии генетических факторов, дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с возможным поражением опорно-двигательного аппарата. Псориаз – заболевание с высоким риском развития коморбидных заболеваний. У больных псориазом повышен риск развития ожирения и метаболического синдрома. Метаболический синдром коррелирует с тяжестью течения псориаза. Генетические исследования показали, что у псориаза и ряда заболеваний, формирующих метаболический синдром, имеются общие генетические детерминанты. Каждое из них, прогрессируя, утяжеляет течения друг друга. Вместе эти заболевания заметно ухудшают качество жизни больных, приводят к их социальной дезадаптации и формированию вредных привычек. Известно, что у молодых пациентов с тяжелым псориазом риск развития инфаркта миокарда выше в 3 раза, более тяжелое течение артериальной гипертензии, повышен риск развития сахарного диабета на 27%, риск развития жирового гепатоза, вследствие чего сокращается продолжительность жизни на 5-7 лет.

Выявлены общие патогенетические механизмы псориаза и метаболических нарушений. Ключевым медиатором патогенеза псориаза, ожирения, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний является хроническое субклиническое воспаление, опосредованное Th1.

В связи с этим, важным является определение особенностей клинических проявлений псориаза на фоне метаболических нарушений для ранней диагностики и правильной тактики ведения данных пациентов.

Рычкова Ирина Владимировна, врач-дерматовенеролог ГБУЗ РК «Клинический кожно-венерологический диспансер» клинко-диагностическое отделение, 295000, пер. Братьев Спендиаровых, 6, г. Симферополь, Россия, e-mail: zkiisskaz@mail.ru

Притуло Ольга Александровна, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом, косметологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия, e-mail: 55550256@mail.ru

Веремьев Александр Сергеевич, студент 6-го курса 1-го медицинского факультета, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, Бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия, e-mail: Failedmassacre@gmail.com

Abstract

Phenotypic signs of metabolic syndrome in patients with psoriasis.

I.V. Rychkova, O.A. Prytulo, A.S. Veremeev

Psoriasis is a common chronic inflammatory, immuno-mediated skin disease of a multifactorial nature with a dominant role in the development of genetic factors, an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, with possible damage of the musculoskeletal system. Psoriasis is a disease with a high risk of comorbid diseases. Psoriasis patients have an increased risk of obesity and metabolic syndrome. Metabolic syndrome correlates with the severity of psoriasis. Genetic studies have shown that psoriasis and a number of diseases that form the metabolic syndrome have common genetic determinants. Each of them, progressing, weigh down for each other. Together, these diseases significantly worsen the quality of life of patients, lead to their social maladjustment and the formation of bad habits. It is known that in young patients with severe psoriasis, the risk of myocardial infarction is 3 times higher, the course of hypertension is more severe, the risk of diabetes mellitus is increased by 27%, fatty hepatosis, which consequently reduces life expectancy by 5-7 years.

Common pathogenetic mechanisms of psoriasis and metabolic disorders were revealed. A key mediator of the pathogenesis of psoriasis, obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease is chronic subclinical inflammation mediated by Th1.

In this regard, it is important to determine the characteristics of clinical manifestations of psoriasis against the background of metabolic disorders for early diagnosis and proper management of these patients.

Key words: psoriasis, metabolic syndrome, phenotypic signs of metabolic syndrome in patients with psoriasis.

Псориаз – одно из наиболее часто встречающихся кожных заболеваний, регистрирующееся у 1-3% населения, с доминирующим значением генетических факторов, возможным поражением опорно-двигательного аппарата [1].

Доля наследственной предрасположенности в развитии псориаза составляет около 60-70%, в то время как на долю средовых факторов – 30-40% [4].

В пользу доминирования генетической составляющей псориаза свидетельствуют статистические данные: конкордантность монозиготных близнецов значительно выше (достигает 72%), чем дизиготных близнецов (12-30%). В целом, наследуемость псориаза колеблется в пределах 60-90%, что является одним из самых высоких показателей среди заболеваний с мультифакторной природой [5].

Также отмечено влияние генетической составляющей на тяжесть течения и начало заболевания. Чаще ранний дебют заболевания отмечается у больных без ожирения, с наследственной предрасположенностью, в то время как у пациентов с метаболическими нарушениями регистрируется более позднее начало заболевания, наличие псориаза в семейном анамнезе встречается реже [3, 5, 6].

До сих пор ведется поиск специфического гена, который отвечал бы за развитие псориаза. На сегодняшний день выделено несколько локусов предрасположенности, которые картированы на 8 хромосомах (PSORS1 – PSORS8). Главным из всех локусов считается PSORS1 с аллелью HLA-Cw6 на коротком плече 6 хромосомы (6p21.3), которому отводится до 50% всего генетического компонента болезни. Этот локус содержит сцепленные гены, которые актив-

но экспрессируются на поверхности клеток кожи [2]. На сегодняшний день выявлено около сорока дополнительных локусов, гены которых играют значительную роль в патогенезе псориаза. К ним относятся гены рецепторов ИЛ-23 и гены нетранслируемой области ИЛ-12В, что подтверждает факт участия Т-клеток и Th17 в развитии заболевания [6]. Появились публикации о генетическом наследовании ожирения. Интерес представляет возможное наличие общих генов, кодирующих как псориаз, так и метаболические нарушения [7].

Исследования последних лет показали, что при псориазе и псориатическом артрите высока встречаемость коморбидных состояний, таких как метаболический синдром (МС), неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания. Коморбидный фон влияет на тяжесть течения заболевания, снижает эффективность терапии и продолжительность жизни пациентов, в основном, за счет сердечно-сосудистой патологии [8].

Псориаз характеризуется активацией антиген-презентирующих 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 плейотропное действие на различные процессы, такие, как ангиогенез, передача сигналов инсулина, адипогенез, липидный обмен. Следовательно, метаболические аспекты хрониче-

Преимущественная локализация высыпаний у больных псориазом

Первичная локализация процесса	Количество больных	
	Больные псориазом без МС n=31	Больные псориазом с МС n=27
Туловище	31 (100%)	27 (100%)
Разгибательные поверхности локтевых и коленных суставов	25 (81,0%)	18 (66,0%)
Верхние конечности	23 (74,0%)	22 (81,0%)
Нижние конечности	29 (93,0%)	24 (89,0%)
Кожа лица и волосистой части головы	12 (39,0%)	20 (74,0%)
Кожа ладоней, подошв	10 (32,0%)	14 (52,0%)
Кожа половых органов	2 (6,0%)	10 (37,0%)
Крупные складки кожи	5 (16,0%)	15 (56,0%)
Ногтевые пластинки	24 (77,0%)	12 (44,0%)

Табл. 2

Наличие сопутствующих заболеваний у больных псориазом

Заболевания	Количество больных	
	Больные псориазом без МС n=31	Больные псориазом с МС n=27
Заболевания сердечно-сосудистой системы	14 (45,0%)	24 (89,0%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	9 (29,0%)	11 (41,0%)
Заболевания гепатобилиарной системы	15 (48,0%)	20 (75,0%)
Заболевания эндокринной системы	11 (35,0%)	21 (78,0%)
Заболевания почек и мочевыделительной системы	9 (29,0%)	15 (55,5%)
Нарушение минерального обмена (подагрическая болезнь)	3 (9,0%)	12 (44,0%)
Заболевания органов дыхания	3 (9,0%)	2 (6,0%)

Табл. 3

Появление болевого синдрома в суставах у больных псориазом после первых высыпаний

Пациенты	Года		
	Через 3 года	Через 5 лет	Через 10 лет
Больные псориазом без МС (n=31)	5 (16,0%)	8 (26,0%)	18 (58,0%)
Больные псориазом с МС (n=27)	2 (7,0%)	4 (15,0%)	21 (78%)

ского воспаления Th-1 и Th-17 при псориазе могут влиять на другие состояния, такие, как ожирение, диабет, тромбоз и атеросклероз. И, наоборот, воспалительные молекулы и гормоны, продуцируемые в таких условиях, как ожирение, диабет и атеросклероз, могут влиять на патогенез псориаза, вызывая хроническое системное воспаление, которое увеличивает восприимчивость к развитию псориаза, или, возможно, тяжесть течения псориаза и служит общим связующим звеном между двумя заболеваниями [8].

Под нашим наблюдением находилось 58 боль-

ных, с диагнозом псориаз, псориазический артрит, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами. Гендерное распределение: 40/58 (69,0%) мужчин, 18/58 (31,0%) женщин, средний возраст – $46,0 \pm 10,3$ лет, продолжительность заболевания – $22,5 \pm 8,8$ года. Из них 31 (53,5%) пациент без метаболических нарушений, 27 (46,5%) – с метаболическим синдромом.

У 8 (30%) пациентов с МС псориаз регистрировался в раннем возрасте до 30 лет, а у 19 (70,0%) пациентов – после 35 лет, в то время как у пациентов без метаболических нарушений до 30 лет псориаз

выявили у 30 (96,7%) человек и у 1 (3,3%) – после 30 лет.

Наследственная предрасположенность к псориазу: 26 (85,0%) пациентов псориазом без метаболических нарушений указывали на наличие псориаза у родственников и лишь 10 (40,0%) больных с МС отмечали наследственную предрасположенность к псориазу.

Большой интерес представлял анализ преимущественной локализации высыпаний и установление клинических особенностей дерматоза у больных псориазом на фоне метаболических нарушений. Как видно из представленных данных (табл. 1), область поражения туловища, верхних и нижних конечностей, кожи лица и головы в обеих группах практически не различалась в процентном соотношении. Область поражения разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов и ногтей пластинок была вовлечена в меньшей степени у больных с МС 18 (66,0%) и 12 (44,0%), чем у пациентов без метаболических нарушений (25 (81,0%) и 24 (77,0%)). В то же время поражение крупных складок у 15 (56,0%) и кожи половых органов у 10 (37,0%) пациентов преобладало в группе больных псориазом с метаболическим синдромом по сравнению с больными без признаков метаболических нарушений 5 (16,0%) и 2 (6,0%), соответственно.

Псориаз является хроническим заболеванием и может протекать на фоне уже имеющихся метаболических нарушений, что приводит к тяжелому течению дерматоза. Поэтому особое внимание уделялось сбору анамнеза на наличие сопутствующей патологии у больных псориазом, данные представлены в табл. 2.

Анализ сопутствующей патологии показал, что у пациентов с метаболическими нарушениями заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы встречались в два раза чаще, чем у больных псориазом без метаболических нарушений: у 24 (89,0%) и 14 (45,0%) больных, соответственно.

На первый план выступала артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов. Нельзя не обратить внимания на то, что у больных, не имеющих признаков метаболических нарушений, также отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы.

При изучении анамнеза и проведении дополнительных исследований (биохимических и инструментальных) было установлено, что у больных с МС частота наличия калькулезного холецистита, дисфункции желчного пузыря, неалкогольной жировой болезни печени отмечалась в 1,5 раза чаще, чем у больных псориазом без выраженных метаболических нарушений: у 20 (75,0%) и 15 (48,0%) пациентов, соответственно. Также заболевания эндокринной системы, а именно сахарный диабет 2-го типа, гипо-, гипертиреоз, превышали в два раза у пациентов с абдоминальным ожирением по сравнению с больными без МС: у 21 (78,0%) и 11 (35,0%) больных, соответственно.

Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, колиты, синдром мальабсорбции) чаще регистрировались у больных псориазом с МС: у 11 (41,0%) и 9 больных, соответственно (29,0%).

Следует отметить, что при исследовании крови на соли мочевой кислоты у 12 (44,0%) пациентов с метаболическими нарушениями отмечали повышение их концентрации, что позволило выделить подагрическую болезнь как сопутствующую патологию у больных с метаболическим синдромом, тогда как у больных без МС подагрическая болезнь выявлена всего у 3 (9,0%) пациентов.

Кроме того, для всех больных псориазом в равной степени выявлялась патология со стороны органов дыхания (хронический бронхит, гайморит, тонзиллит) от 6,0% до 9,0%.

Всем пациентам, находящимся на терапии генно-инженерными биологическими препаратами, был выставлен диагноз: «Псориатический артрит». В ходе опроса пациентов без метаболических нарушений болевой синдром в суставах после первых высыпаний появился через 3 года у 5 (16,0%), через 5 лет у 8 (26,0%) и через 10 лет – у 18 больных (58,0%), в то время как у больных с МС, соответственно у 2 (7,0%), 4 (15,0%) и 21 (78,0%) пациентов (Табл. 3).

Ввиду хронической природы воспаления при псориазе и затяжного процесса развития связанных с ним сопутствующих заболеваний, наиболее важный вопрос заключается в том, может ли долгосрочное лечение сопутствующей патологии ослабить течение и добиться долгосрочной ремиссии у больных псориазом.

Дерматологи должны не только распознавать и лечить признаки и симптомы псориаза, но и обследовать пациентов на наличие коморбидных состояний, таких как метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Необходим междисциплинарный подход с координацией между дерматологами и другими специалистами из-за системного характера воспаления у больных псориазом, что приведет к достижению стойкого клинического эффекта, длительной ремиссии, а как следствие, к снижению затрат на терапию и улучшению качества жизни пациентов.

Литература

1. Бакулев А.А., Шагова Ю.В., Козлова И.В. Псориаз как системная патология. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008;4(1):13-20.
2. Бакулев А.А. Псориаз. Лекционный материал кафедры кожных и венерических болезней Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского. 2016.
3. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Голубцов В.И., Коржмазова С.А. Генетические факторы этиологии и патогенеза псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;(1):23-27.
4. Довжанский С.П. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза. Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. 2006;(1):14-19.
5. Левитан А.П., Решетько О.В. Инновационные лекарственные средства для лечения псориатического артрита (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2015;11(3):423-425.
6. Минеева А.А., Кожушная О.С., Волгухин В.А., Фриго Н.В., Знаменская А.Ф., Кубанов А.А., Мелехина А.Е. Изучение генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2012(3):22-29.
7. Piruzjan E., Bruskin S., Ishkin A., Abdeer R., Moshkovskii S., Melnik S., et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. BMC Syst.Biol. 2010;4:41.
8. Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Особенности терапии больных псориазом с метаболическим синдромом. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(4):68-72.

Клинико-диагностические особенности пневмонии у гематологических больных

Т.Н. Александрова^{1,2}, И.И. Мулина¹, В.Н. Ядрихинская³, А.Н. Санникова¹,
С.Н. Парфенова¹, А.М. Попова¹, И.Е. Соловьева¹

Clinical and diagnostic features of pneumonia in hematological patients

T.N. Alexandrova, I.I. Mulina, V.N. Yadrikhinskaya, A.N. Sannikova, S.N. Parfenova,
A.M. Popova, I.E. Solovyova

1 – ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины», г. Якутск, 2 – ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», г. Якутск, 3 – ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск

Ключевые слова: инфекции, пневмония, химиотерапия, агранулоцитоз

Резюме

Клинико-диагностические особенности пневмонии у гематологических больных

Т.Н. Александрова, И.И. Мулина, В.Н. Ядрихинская, А.Н. Санникова, С.Н. Парфенова, А.М. Попова, И.Е. Соловьева

Цель работы: изучить клинические особенности течения пневмоний у гематологических больных, получающих химиотерапию.

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ историй болезни 40 пациентов, госпитализированных в отделение гематологии в период с 2013 по 2018 гг. с диагнозами острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз и хронический лимфолейкоз.

Результаты: Развитие пневмонии зарегистрировано у 50,0% (20/40) пациентов, из них 70,6% пневмоний у больных острыми лейкозами (ОЛ), получающими индукцию ремиссии. Пневмонии в период нейтропении отличались отсутствием четкой легочной симптоматики и быстротой развития осложнений. Основным клиническим проявлением являлась фебрильная лихорадка. У всех пациентов пневмония на фоне нейтропении имела тяжелое течение и в 35% (7/20) осложнялась острой дыхательной недостаточностью. У пациентов с клинически доказанной пневмонией при микробиологическом патологическая микрофлора чаще представлена грибами рода *Candida* (45%, 9/20) и грамотрицательной микрофлорой (*Klebsiella* spp.) – 35% (7/20). У 20% пациентов (4/20) был установлен диагноз инвазивного аспергиллеза (ИА).

В качестве стартовой антибактериальной терапии чаще применялись цефалоспорины III поко-

Александрова Туйара Никоновна – врач-гематолог ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины», младший научный сотрудник лаборатории наследственной патологии, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», г. Якутск. alexandrova_tuuyara@mail.ru

Мулина Инна Ивановна – заведующий отделением гематологии ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины», главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия)

Ядрихинская Вера Николаевна – доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», г. Якутск

Санникова Анна Николаевна – врач гематолог ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины»

Парфенова Светлана Николаевна – врач гематолог ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины»

Попова Алина Михайловна – врач гематолог ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины»

Соловьева Ирина Еремеевна – врач гематолог ГАУ РС (Я) Республиканская больница №1 «Национальный центр медицины»

ления (23,3%), комбинированный препарат – цефоперазон/сульбактам (27,9%) и IV поколения (9,3%). Летальность от инфекционных осложнений у больных ОЛ в индукционный период составила 25% (6/24). Течение инфекционного процесса в данной группе пациентов отличалось сочетанным поражением респираторного тракта и желудочно-кишечного тракта.

Пневмония на фоне нейтропении имеет тяжелое и затяжное течение с высокой частотой развития легочных и системных осложнений, вплоть до летального исхода.

Ключевые слова: инфекции, пневмония, химиотерапия, агранулоцитоз

Abstract

Clinical and diagnostic features of pneumonia in hematological patients

T.N. Alexandrova, I.I. Mulina, V.N. Yadrikhinskaya, A.N. Sannikova, S.N. Parfenova, A.M. Popova, I.E. Solovyova

Aim: analysis of clinical features of pneumonia in patients with hematological malignancies receiving chemotherapy.

Materials and methods: we performed a retrospective analysis of medical reports of 40 patients with acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia and chronic lymphatic leukemia hospitalized in the hematology department from 2013 to 2018.

Results: Pneumonia was registered in 50,0% (20/40) of patients, of which 70,6% were seen in patients with acute leukemia administered with induction chemotherapy. Pneumonia during neutropenia was characterized by the absence of clear pulmonary symptoms and the rapidity of complications. Main clinical manifestation was presented by fever. All neutropenic patients with pneumonia demonstrated a severe course of disease. Acute respiratory failure was developed in 35% of patients (7/20). Microbiological agents are more often represented by *Candida* fungi (45%, 9/20) and gram-negative microorganism (*Klebsiella* spp.) – 35% (7/20) in patients with clinically proven pneumonia. 20% of patients (4/20) were diagnosed with invasive aspergillosis.

First-line antibacterial therapy include III generation cephalosporins (23,3%), combined drug cefoperazone/sulbactam (27,9%) and IV generation of cephalosporins (9,3%). Mortality from infection in patients with acute leukemia during induction chemotherapy was 25% (6/24). In this patients infectious process affected respiratory and gastrointestinal system.

Pneumonia in neutropenic patients has severe and prolonged course with a high incidence of pulmonary and systemic complications including death.

Key words: infections, pneumonia, chemotherapy, agranulocytosis

Введение

Современные стратегии лечения гемобластозов, включающие высокодозные протоколы полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), сопряжены с повышенным риском развития инфекционных осложнений [1, 2]. Частота инфекционных осложнений при цитостатической терапии гемобластозов составляет 80% и более [2]. Тяжелые инфекционные осложнения, развивающиеся в период миелотоксического агранулоцитоза, являются основной причиной высокой летальности в период индукционного лечения и в постремиссионный период. Основными факторами, определяющими развитие инфекций у иммунокомпрометированных больных, являются нейтропения (глубина, длительность и быстрота развития), нарушения клеточного и гуморального иммунитета, повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, наличие центрального венозного катетера [3].

Характер течения инфекции у больных гемобластозами имеет ряд особенностей, которые включают скудность клинической картины, стремительность в развитии, полиэтиологичность. Наиболее частым проявлением инфекционного процесса в период нейтропении является лихорадка неясной

этиологии, при которой не удается верифицировать очаг и возбудителя инфекции, реже встречаются клинически и микробиологически доказанные инфекции [4, 5]. Пневмония, наряду с бактериемией, относится к наиболее тяжелым вариантам проявления инфекций, способствует возникновению сепсиса и септического шока и нередко приводит к развитию летального исхода.

Цель работы

Изучить клинические особенности течения пневмоний у гематологических больных, получающих химиотерапию.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 40 пациентов, госпитализированных в отделение гематологии в период с 2013 по 2018 гг. с диагнозами острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, n=18), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ, n=6) и хронический лимфолейкоз (ХЛЛ, n=16). Средний возраст пациентов с ОМЛ составил $40 \pm 15,6$ лет, с ОЛЛ – $35 \pm 13,4$ лет, с ХЛЛ – $56,3 \pm 9,8$ лет. Анализировали частоту развития пневмоний в период проведения

ПХТ и межкурсовых перерывов, клиничко-рентгенологические данные и результаты микробиологических исследований. Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010.

Результаты исследований

Развитие пневмонии зарегистрировано у 50,0% (20/40) пациентов, из них 42,5% – (17/40) пациенты с острыми лейкозами (ОЛ) и 7,5% (3/40) пациенты с ХЛЛ. Установлено, что 70,6% (12/17) пневмоний у больных с ОЛ развивались на этапе индукции ремиссии. Пневмонии в период нейтропении отличались отсутствием четкой легочной симптоматики и быстротой развития осложнений. Во всех случаях пневмония начиналась с повышения температуры тела до 38-40°C, жалобы на кашель предъявляли только 15% (3/20) пациентов. Лихорадка, в среднем, длилась $9 \pm 11,8$ дней. Аускультативно хрипы

над зоной поражения удалось выслушать только у 20% (4/20) больных, в остальных случаях аускультативная картина представлена ослабленным дыханием.

У всех пациентов пневмония на фоне нейтропении имела тяжелое течение. Среди легочных осложнений пневмонии диагностировали отек легких (40%, 8/20), парапневмонический плеврит (20%, 4/20), деструкцию ткани легкого (15%, 3/20), компрессионные ателектазы (10%, 2/20), пневмоторакс (5%, 1/20) и кровохарканье (5%, 1/20). Острая дыхательная недостаточность 3-4 ст., требующая проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) наблюдалась в 35% (7/20). Среди внелегочных осложнений наблюдались септицемия, синдром полиорганной недостаточности и ДВС-синдром.

У пациентов с клинически доказанной пневмонией при микробиологическом исследовании мокроты в 20% случаев (4/20) выделены ассоциации микроорганизмов, в 35% (7/20) – моноинфекция, а

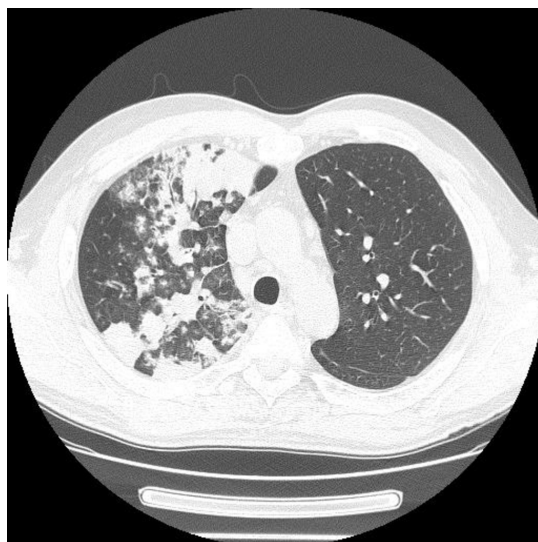


Рис 1. Изменения по типу «матового стекла» у пациента с доказанным ИА

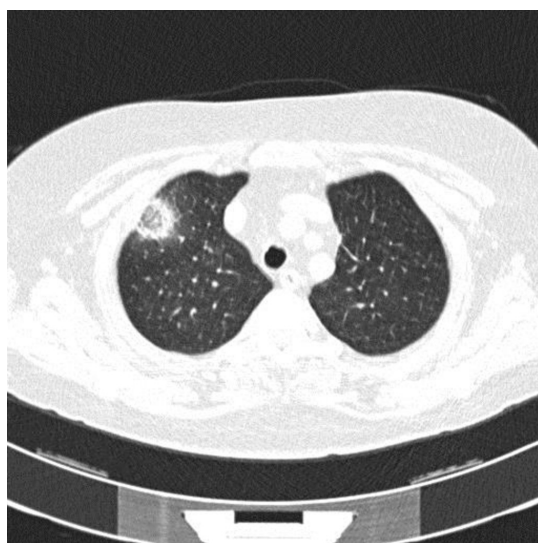


Рис 2. Аспергиллома S1 правого легкого у пациентки с вероятным ИА

в 45% случаев (9/20) выявить возбудитель не удалось. Патологическая микрофлора чаще представлена грибами рода *Candida* (45%, 9/20) и грамотрицательной микрофлорой (*Klebsiella* spp.) – 35% (7/20). Частота выявления неферментирующих бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*) составила 20% (4/20), грамположительной микрофлоры (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Moraxella* spp.) – 15% (3/20). Реже высевались анаэробные бактерии (*Pantoea agglomerans* и *Serratia* spp.) – 10% (2/20).

Бронхоскопия с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выполнена в 35% случаев (7/20) пневмоний, из них положительные посевы наблюдались у 3 пациентов (15%). Показаниями к проведению инвазивной процедуры являлись изменения в легких по данным компьютерной томографии (КТ), отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии, подозрение на грибковую пневмонию.

Диагноз инвазивного аспергиллеза (ИА) установлен в 20% случаев (4/20) от всех пневмоний, из них доказанный ИА (выявление мицелиев гриба при гистологическом исследовании материала) установлен 1 пациенту, вероятный ИА (выявление культуры *Aspergillus* spp. в мокроте и/или БАЛ) – 3 пациентам. Клиническая картина ИА была неспецифической, что затрудняет его своевременную диагностику. Только в одном случае ИА легких манифестировал кровохарканьем, отражающим тенденцию аспергилл к инвазии в легочные сосуды. Однако и этот симптом не является строго специфичным. При КТ исследовании легких выявляли изменения по типу «матового стекла» (рис.1), неспецифические очаговые/диссеминированные инфильтративные изменения, и в одном случае – полостное образование в легких – аспергиллому (рис.2). Патогномичные признаки грибкового поражения легких (симптомы «серпа» и «ореола») не выявлялись.

В качестве стартовой антибактериальной терапии чаще применялись антибактериальные препараты группы цефалоспоринов – III поколения (23,3%), комбинированный препарат цефоперазон/сульбактам (27,9%) и IV поколения (9,3%). При неэффективности антибактериальной терапии первой линии назначались карбапенемы, при подозрении на грамположительную инфекцию – ванкомицин, даптомицин. В качестве противогрибковых препаратов применялись вориконазол, позаконазол, микафунгин и каспофунгин.

Летальность от инфекционных осложнений у больных ОЛ составила 25% (6/24). Большинство случаев летальных исходов наблюдались в период индукции ремиссии, что подтверждает наибольшую сложность данного этапа лечения. Течение инфекционного процесса в данной группе пациентов отличалось «мультифокусностью» с сочетанным поражением респираторного тракта и желудочно-кишечного тракта. В половине случаев наблюдалось наложение грибковой инфекции на бактериальную,

что значительно ухудшает прогноз.

Обсуждение результатов

Спектр инфекционных осложнений у больных с разными гемобластозами отличается как за счет разных патофизиологических основ иммунодефицита, так и интенсивности программ лечения. Согласно данным литературы, у больных ОЛ в период индукционной и консолидирующей ПХТ частота инфекций может достигать 80–100% [6]. Частота инфекционных осложнений у больных ХЛЛ увеличивается в процессе опухолевой прогрессии, достигая 75% на терминальной стадии [7].

При анализе этапов химиотерапии был подтвержден факт, что индукционный период является самым опасным этапом лечения, сопряженным с развитием большого числа разнообразных инфекционных осложнений. Согласно результатам клинических исследований, тяжелые инфекционные осложнения, перенесенные в период индукции ремиссии, существенно сказываются на общей выживаемости больных ОЛ: так, двухлетняя выживаемость больных, у которых были зарегистрированы только легкие осложнения, составляет 75%, а тяжелые – 30% [8].

Клинические и рентгенологические особенности пневмоний при агранулоцитозе объясняются значительным снижением количества нейтрофилов в этот период, в результате чего в легких не формируется плотный воспалительный фокус, дающий четкую физикальную и рентгенологическую картину [4]. Одной из важнейших проблем при диагностике и подборе антибактериальной терапии является идентификация возбудителя инфекции. Анализ собственных данных показал, что при проведении микробиологического исследования мокроты в 45% случаев клинически доказанной пневмонии выявить возбудитель не удастся. Другой проблемой низкой диагностической значимости исследования мокроты является возможность контаминации образцов условно-патогенной флорой, колонизирующей слизистые оболочки ротовой полости и верхних дыхательных путей. Исходя из этого, в настоящее время стандартом микробиологической верификации пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов считается исследование бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) [9, 10]. Однако, согласно данным клинико-эпидемиологических исследований, при традиционном культуральном исследовании БАЛ частота идентификации возбудителя составляет лишь 25–51% [9].

Ведущей грибковой инфекцией в современной гематологии является ИА. Отсутствие строго специфических клинико-рентгенологических симптомов и возможные ложноотрицательные результаты микологических исследований затрудняют раннюю диагностику ИА [11]. В Российском многоцентровом клиническом исследовании было показано, что при посеве различных субстратов *Aspergillus* spp. были

выделены лишь в 31% случаев, при прямой микроскопии наличие нитей септированного мицелия отмечали у 20% больных. При серологическом исследовании у пациентов с поражением легких тест на галактоманнан был положительным в сыворотке крови в 45% случаев [12].

Заключение

Пневмония на фоне нейтропении имеет тяжелое и затяжное течение с высокой частотой развития легочных и системных осложнений, вплоть до летального исхода. Отсутствие четкой клинической картины и стремительность в развитии определяют необходимость активной диагностики для выявления очага и возбудителя инфекции, раннего назначения адекватной антибактериальной терапии. В структуре возбудителей пневмонии ведущее место занимает *Klebsiella spp.*, однако несмотря на использование современных методов микробиологического исследования, идентифицировать возбудитель не всегда удается.

Литература

1. В.Н. Чеботкевич, С.С. Бесмельцев, Е.Е. Киселева и др. Клинико-микробиологическая характеристика инфекций кровотока у онкогематологических больных / Гемобластозы: диагностика, лечение, сопроводительная терапия. 2016; 11(3): 58-67.
2. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. — М.: Практика, 2012. — 1056 с.
3. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство / О.А. Рукавицын. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 776 с.
4. Особенности диагностики и лечения пневмонии у онкогематологических больных при агранулоцитозе / В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, С.Ю. Ландышев и др. // Дальневосточный медицинский журнал. — 2010; 2: 27-30.
5. В.Н. Чеботкевич, В.В. Бурылев, Е.И. Кайтанджан и др. Этиологические и клинические особенности инфекционных осложнений при гемобластозах / Гемобластозы: диагностика, лечение, сопроводительная терапия. 2010; 4: 14-19.
6. В.А. Ожмат, Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии / Гематология и трансфузиология. 2017; 1: 9-15.
7. Синюк А.А. Ретроспективный анализ инфекционных осложнений у больных гемобластозами / Амурский медицинский журнал. 2009; 5(1): 66-70.
8. Торопова И.Ю. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии: дис. канд. мед. наук: 14.01.21 / Торопова Инесса Юрьевна. — Москва, 2015. — 89 с.
9. Scott E. Evans, David E. Ost. Pneumonia in the neutropenic cancer patient / Current Opin Pulm Med. 2015; 21(3): 260-271
10. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) Ellen Jo Baron, J. Michael Miller, Melvin P. Weinstein et al / Clinical Infectious Diseases 2013; 57(4): 22-121
11. Alanio A and Bretagne S. Challenges in microbiological diagnosis of invasive *Aspergillus* infections [version 1; referees: 2 approved] F1000Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev):157 (doi: 10.12688/f1000research.10216.1)
12. Клясова Г.А. Профилактика, диагностика и лечение инвазивных микозов в многопрофильном стационаре у взрослых больных / Медицинский алфавит. 2015; 20 (4): 37-48.

Синдром обструктивного апноэ сна: больше, чем «просто храп»

О.Н. Крючкова¹, О.В. Котолупова¹, Р.М. Кадыров², Е.А. Ицкова¹, О.А. Сизова¹, Н.В. Жукова¹

Obstructive Sleep Apnea: More Than “Just Snoring”

O.N. Kryuchkova, O.V. Kotolupova, R.M. Kadirov, E.A. Itskova, O.A. Sizova, N.V. Zhukova

¹Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.

²ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», отделение оториноларингологии, г. Симферополь, ул. Киевская, 69

Ключевые слова: храп, синдром обструктивного апноэ сна, индекс апноэ-гипопноэ, CPAP-терапия

Резюме

Синдром обструктивного апноэ сна: больше, чем «просто храп»

О.Н. Крючкова, О.В. Котолупова, Р.М. Кадыров, Е.А. Ицкова, О.А. Сизова, Н.В. Жукова

Около 1/3 всего взрослого населения храпит во сне. Часто храп воспринимается не более чем раздражающий звуковой феномен. На самом деле храп является предшественником и основным проявлением тяжелого заболевания – синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС является распространенным нарушением сна, которым страдают от 2% до 10% взрослого населения старше 30 лет. На сегодняшний день ни многие врачи, ни большинство пациентов не осознают всю опасность и последствия тяжелого храпа и СОАС. СОАС ассоциируется с целым рядом неблагоприятных клинических состояний: с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, внезапной сердечной смертью, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, гипотиреозом, ожирением и др. СОАС способствует значительному ухудшению качества жизни в виде тяжелых расстройств сна и постоянной дневной сонливости. Помимо медицинских проблем, СОАС приводит к значительным отрицательным социально-экономическим последствиям в виде снижения производительности

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

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

Кадыров Рустем Мунирович, врач оториноларинголог оториноларингологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко». Контактная информация: Rustem4ik@yandex.ru, 295017, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Киевская, 69, ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко»

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

Сизова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней 2-го медицинского факультета Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: sizova0782@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Жукова Наталья Валерьевна, 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: kneto2015@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

труда, увеличения производственного травматизма и аварий на дорогах из-за патологической дневной сонливости. В данном обзоре описываются факторы риска, патогенез, методы диагностики и лечения СОАС с учетом последних накопленных данных современных клинических исследований.

Ключевые слова: храп, синдром обструктивного апноэ сна, индекс апноэ-гипопноэ, CPAP-терапия

Abstract

Obstructive Sleep Apnea: More Than “Just Snoring”

O.N. Kryuchkova, O.V. Kotolupova, R.M. Kadirov, E.A. Itskova, O.A. Sizova, N.V. Zhukova

About 1/3 of all adults snore during sleep. Snoring is often perceived nothing more than an annoying sound phenomenon. In fact, snoring is a precursor, and the main manifestation of a serious disease, obstructive sleep apnea (OSA). OSA is a common sleep disorder that affects from 2% to 10% of adults over 30 years. To date, neither many doctors nor most patients are aware of the dangers and consequences of heavy snoring and OSA. OSA is associated with cardiovascular diseases, sudden cardiac death, diabetes mellitus, metabolic syndrome, hypothyroidism, obesity, etc. OSA contributes to a significant deterioration in the quality of life in the form of severe sleep disorders and constant daytime sleepiness. In addition to medical problems, the OSA leads to significant negative social and economic consequences in the form of a reduced productivity, an increased industrial injuries and car's accidents due to pathological daytime sleepiness. This review describes risk factors, pathogenesis, methods of diagnosis and treatment of OSA, taking into account the latest accumulated data from modern studies.

Keywords: snoring, obstructive sleep apnea, apnea-hypopnea index, CPAP

Около 25-30% населения старше 30 лет храпит во сне, по другим данным – храпят 86% женатых мужчин и 57% замужних женщин [1, 2]. В настоящее время храп часто воспринимается как неприятное, но безопасное для здоровья звуковое явление, а «богатырский» храп считается критерием здоровья. Однако, храп представляет собой не только причину явных социальных проблем, но и является предшественником, и первым проявлением тяжелого заболевания – синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). До настоящего времени ни многие врачи, ни большинство больных не осознают всю опасность и последствия выраженного храпа и СОАС. Врачи разных специальностей могут долго и безуспешно лечить своих пациентов от состояний, которые являются симптомами и последствиями ночного апноэ, не подозревая об этом. Например, кардиологу будет сложно достичь контроль ночного артериального давления или устранить нарушения ритма сердца, гастроэнтерологу вылечить ночную изжогу и гастроэзофагеальные рефлюксы, андрологу избавиться от импотенции, диетологу — от ожирения и т.д. И только терапия апноэ приводит к успешному устранению этих проблем [2].

СОАС ассоциируется с целым рядом неблагоприятных клинических состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, внезапная сердечная смерть, сахарный диабет, метаболический синдром и др. СОАС приводит к выраженному снижению качества жизни в виде тяжелых нарушений сна и хронической дневной сонливости. Кроме медицинских проблем, СОАС способствует развитию значительных отрицательных социально-экономических последствий в виде снижения производительности

труда, увеличения производственного травматизма и аварий на дорогах из-за патологической дневной сонливости [5, 15].

Определение

СОАС — это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [3].

Обструктивное апноэ — эпизод остановки дыхания не менее чем на 10 секунд со снижением потока воздуха на 90% и более, с сохраняющимися усилиями дыхательной мускулатуры. Гипопноэ — эпизод неполной остановки дыхания с снижением воздушного потока на 50% и более, длительностью больше 10 секунд. Оба состояния ассоциированы с десатурацией $\geq 3\%$ и/или реакциями активации головного мозга (пробуждениями), регистрируемые на электроэнцефалограмме [4].

В международных консенсусах и в большей части клинических рекомендаций используется рабочая классификация СОАС по степени тяжести (Табл. 1), основанная на показателе индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) – частота апноэ и гипопноэ за 1 час сна [4, 9, 10].

Эпидемиология

СОАС является распространенным нарушением сна, которым страдают от 2% до 10% взрослого на-

селения старше 30 лет [5, 22]. В США авторы популяционного исследования, использовавшие современные критерии диагностики, сообщили о выявлении СОАС у 23,4% женщин и 49,7% мужчин [6]. В России частота встречаемости СОАС от 10% среди женщин до 30% среди мужчин [7]. По информации ВОЗ, СОАС диагностируется среди населения среднего возраста у 4% мужчин и 2% женщин, что соответствует частоте встречаемости сахарного диабета и в два раза больше распространенности бронхиальной астмы тяжелой степени [8].

Классический больной с диагнозом СОАС – это мужчина с лишним весом старше 35 лет или женщина после менопаузы. У мужчин расцвет заболевания приходится на 50–59 лет, а соотношение СОАС по степени тяжести тяжелых, среднетяжелых и легких форм приблизительно составляет 1:3:6, соответственно [12]. Однако, несмотря на высокую распространенность СОАС остается малодиагностированным.

Этиопатогенез

Традиционно СОАС рассматривался как состояние, при котором дисфункция мышц во время сна сочеталась с анатомическими нарушениями глоточных структур. Однако данные последних исследований говорят о том, что механизмы развития апноэ весьма вариабельны и у разных пациентов может быть комбинация разных патофизиологических факторов. У некоторых больных первичной причиной может быть дисфункция мышц дилататоров глотки, у других — анатомические дефекты дыхательных путей или низкий порог микропробуждений и др. [13].

В таблице 2 представлены факторы риска СОАС и причины развития апноэ во время сна, которые выделяет большинство авторов [2, 8, 14].

Сам механизм развития обструкции верхних дыхательных путей состоит из нескольких последовательных этапов, которые циклически повторяются до 400–500 раз за ночь [2, 5]:

Пациент засыпает и мышцы верхних дыхательных путей (мягкого неба и стенок глотки) постепенно начинают расслабляться. При прохождении воздушной струи, эти структуры начинают вибрировать и генерировать звуковой эффект храпа.

Дальнейшее погружение в сон и расслабление мышечного тонуса в определенный момент приводит к спаданию глотки и развитию эпизода апноэ. Движения дыхательной мускулатуры продолжают-

Снижение уровня кислорода и повышение углекислого газа в артериальной крови приводит к микроактивации мозга (частичное пробуждение, редко осязаемое для пациента).

Мозг восстанавливает контроль над мускулатурой глотки и открывает дыхательные пути. Больной всхлипывает, делает глубокие вдохи. Происходит восстановление нормального уровня кислорода в организме, мозг успокаивается и засыпает. Далее цикл повторяется вновь.

Клинические особенности

На приеме у врача пациенты с СОАС предъявляют жалобы [16]:

- ✓ 95% – на храп
- ✓ 30% – на остановки дыхания во сне
- ✓ 90% – на дневную сонливость (особенностями дневной сонливости при СОАС являются: императивный тип приступов – больной может засыпать за рулем автомобиля, в транспорте, в очереди, на совещаниях и даже во время приема пищи и разговора, т.е. засыпание может произойти в состоянии и расслабленного, и активного бодрствования)
- ✓ 40% – на нарушения сна ночью в виде частых пробуждений
- ✓ 40% – на неудовлетворенность ночным сном, ощущение «невыспанности»
- ✓ 30% – на утренние головные боли

Клинические проявления у пациентов с СОАС можно разделить на две группы симптомов, которые проявляются во время бодрствования и во время сна [17].

Симптомы, проявляющиеся во время бодрствования:

- Дневная сонливость
- Утренние головные боли
- Утомляемость
- Снижение памяти
- Снижение концентрации внимания
- Снижение настроения
- Эректильная дисфункция/снижение либидо
- Прогрессивное нарастание массы тела
- Артериальная гипертензия

Симптомы, проявляющиеся во время сна:

- Громкий храп
- Остановки дыхания во сне
- Ночная потливость
- Беспокойный сон с пробуждениями и чувством удушья
- Учащенное ночное мочеиспускание
- Изжога

К сожалению, как говорилось ранее, многие пациенты не считают вышеуказанные жалобы медицинской проблемой или в силу своих стеснений не говорят об этом на приеме у врача. Этот факт усложняет диагностику данного заболевания и требу-

Табл. 1

Классификация тяжести СОАС у взрослых на основании ИАГ [11]

Тяжесть СОАС	ИАГ
Легкая степень	От >5 до < 15
Умеренная (средняя) степень	От >15 до < 30
Тяжелая степень	> 30

Табл. 2

Факторы риска развития СОАС

1. Пол (мужчины страдают в 3-6 раз чаще, чем женщины)
2. Возраст (с возрастом частота СОАС выше)
3. Период постменопаузы
4. Ожирение, окружность шеи; абдоминальное ожирение
5. Употребление алкоголя, курение
6. Негроидная раса.
7. Наследственные дефекты хромосом 2p, 8p, 19p.
8. Назальная обструкция (аденоиды, полипы, искривление перегородки)
9. Аномалии челюстей (ретрогнатия и сикрогнатия)
10. Анатомические дефекты на уровне глотки (низко расположенное мягкое небо, новообразования, удлинённый небный язычок и др.)
11. Прием транквилизаторов, снотворных, миорелаксантов
12. Хронические обструктивные заболевания легких
13. Неврологические заболевания: инсульты, миодистрофии, миопатии
14. Сахарный диабет
15. Акромегалия, гипотиреоз

ет от лечащего доктора повышенного внимания и настороженности в отношении СОАС, особенно при лечении состояний, часто сочетающихся с данным заболеванием у одного больного (распространенность СОАС, %) [21]:

- Артериальная гипертензия (30%)
- Рефрактерная к лечению артериальная гипертензия (83%)
- Застойная сердечная недостаточность (76%)
- Ночные нарушения ритма (58%)
- Постоянная фибрилляция предсердий (49%)
- Ишемическая болезнь сердца (38%)
- Легочная гипертензия (77%)
- Морбидное ожирение, индекс массы тела > 35, мужчины (90%)
- Морбидное ожирение, индекс массы тела > 35, женщины (50%)
- Метаболический синдром (50%)
- Пиквикский синдром (90%)
- Сахарный диабет 2-го типа (15%)
- Гипотиреоз (25%)

Критерии диагностики

«Золотым стандартом» диагностики СОАС в зарубежной и отечественной литературе признано полисомнографическое (ПСГ) исследование, которое выполняется в специально оборудованных клиниках сна. В ходе проведения ПСГ регистрируется электроэнцефалограмма, электроокулограмма (движения глаз), электромиограмма (тонус подбородочных мышц), движения нижних конечностей, электрокардиограмма, храп, носоротовой поток воздуха, дыхательные движения грудной клетки

и брюшной стенки, положение тела и сатурация. Однако, этот метод является сложным и дорогостоящим, поэтому направлять пациентов на это ПСГ следует после предварительной скрининг-диагностики. В амбулаторных условиях в качестве скрининга может применяться кардиореспираторный мониторинг или респираторная полиграфия сна и компьютерная пульсоксиметрия. Также в качестве скрининговых методов выявления СОАС и риска развития СОАС применяются различные опросники: «Шкала сонливости», «Анкета для скрининга синдрома обструктивного апноэ во сне», берлинский опросник «Апноэ сна», а также «Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна». Однако существуют противоречивые мнения разных авторов касательно чувствительности и специфичности этих опросников [18]. На данный момент не существует единого удобного общепринятого скринингового опросника для выявления риска развития СОАС на амбулаторном этапе, что, по нашему мнению, является одной из основных причин недостаточной диагностики данного заболевания.

Для постановки диагноза СОАС Американской Академией Медицины Сна предложены критерии, которые основаны на результатах опроса пациентов и их родственников, анамнеза и показателей полисомнографии. Согласно полученным данным, диагноз СОАС может быть поставлен при наличии двух из нижеперечисленных признаков, одним из которых обязательно должен быть первый [19]:

- A. индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) > 5
- B. Два и более симптомов из перечисленных:
 - а) частые пробуждения;
 - б) сон, не приносящий восстановления сил;
 - в) удушье во время сна;
 - г) нарушение концентрации внимания;
 - д) постоянное чувство усталости в дневное время.
- B. Избыточная дневная сонливость.

Тактика ведения пациента с СОАС

При впервые выявленном СОАС в общеклинической практике скрининговым методом, следует понимать, что это предварительный диагноз, который является основанием для направления больного на обследование в сомнологический центр [2].

При выявлении высокого риска СОАС и СОАС нетяжелого течения (ИАГ < 5) следует, в первую очередь, устранить факторы, приводящие к развитию апноэ и гипопноэ во сне. Даются общие рекомендации [5]:

1. Обеспечить оптимальное положения головы и тела во время сна. В положении лежа на спине резко усиливаются нарушения дыхания, так как корень языка, мягкое небо и язычок смещаются кзади, приближаясь к задней стенке глотки.
2. Контроль массы тела. У больных с СОАС и ожирением уменьшение веса на 10% влечет за собой снижение ИАГ на 50% и улучшение показателей ка-

чества сна в 2,5 раза.

3. Отказ от алкоголя за несколько часов до сна и лекарственных препаратов, вызывающих миорелаксацию, таких, как транквилизаторы и снотворные средства.

4. Обеспечение свободного носового дыхания.

5. Отказ от курения.

Для лечения СОАС умеренной и тяжелой степени многие годы пытались использовать механические устройства, которые препятствуют обструкции верхних дыхательных путей (назофарингеальная воздуховодная трубка, языкодержатели, фиксаторы нижней челюсти и т. п.), однако использование этих устройств было малоэффективным.

В настоящее время золотым стандартом лечения СОАС является СРАР-терапия (Continuous Positive Airways Pressure): его получают до 80% пациентов с установленным диагнозом СОАС [20]. Суть метода — препятствие спаданию дыхательных путей под давлением нагнетаемого воздуха. Применение СРАР-терапии высокоэффективно у больных с СОАС всех степеней тяжести [2,5,20].

Заключение

Стоит еще раз отметить, что храп является не только звуковым феноменом, а проявлением серьезного заболевания. Своевременное определение и устранение факторов риска храпа предотвращает развитие серьезных респираторных нарушений во сне, тем самым проводит профилактику сердечно-сосудистых, гормональных и неврологических нарушений. СОАС сопровождается высокой коморбидностью и является патогенетическим фактором для развития хронической патологии. Поэтому очень важен междисциплинарный подход к диагностике СОАС с вовлечением специалистов различных специальностей.

Литература

1. Блоцкий А.А., Плужников М.С. Феномен храпа и синдром обструктивного сонного апноэ // ТМЖ. 2005. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenomen-brapa-i-sindrom-obstruktivnogo-sonnogo-apnoe> (дата обращения: 15.06.2019).
2. Бузунов Р.В., Агейда И.В., Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей: Практическое руководство для врачей. — М., 2013. — С. 126.
3. Guilleminault, C; Dement, W.C. Sleep apnoea syndromes. New York: Alan R. Liss Inc., 1978.
4. Thornton A.T., Singh P., Ruehlmann W.R., Rochford P.D. AASM criteria for scoring respiratory events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition // Sleep. — 2012. — Vol. 35. №3. — P.425-432.
5. K.H. Melamed; S. Z. Goldhaber. Obstructive Sleep Apnea // Circulation. 2015;132:e114-e116. DOI: 10.1161/CIRCULATION.A-HA.114.014458.
6. Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P., et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study // Lancet Respir Med. — 2015. — №3. — P.310-318.
7. Ротафь О.П., Свиридов Ю.В., Звартау Н.Э. и др. Распространенность синдрома апноэ/гипопноэ во сне среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии им. В.А. Алмазова. — 2004. — №2 (1). — С.91-94.
8. Алексеева О.В., Шнайдер Н.А., Демко И.В., Петрова М.М. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики // Сиб. мед. журн. (Иркутск). №1с. 91-97.

9. Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults. A national clinical guideline [article online], 2003. — URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/73/index.html>. [Cited: 2016.06.01].
10. NICE technology appraisal guidance 139, march 2008. Continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome, Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults, Institute for Clinical Systems Improvement. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2008.
11. Punjabi N.M., Newman A., Young T., et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas // Am J. Respir Crit Care Med. — 2008. — Vol. 177. №10. — P.1150-1155.
12. Тардов М.В. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне | Тардов М.В. | «ПМЖ» №6 2011. С.415.
13. Malhotra A., Orr J. E., Owens R.L. On the cutting edge of obstructive sleep apnoea: where next? // Rapid Review. — 2015. — Vol. 3. — P.397-402.
14. Floras J.S. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease An Enigmatic Risk Factor. Circulation Research. 2018;122:1741-1764. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.310783.
15. S. Javaheri, F. Barbe, Fr Campos-Rodriguez. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. J Am Coll Cardiol 2017;69:841–58.
16. Polouektov M.G. Obstructive sleep apnea. Modern concepts and role // Ozbhirenie i Metabolizm. — 2005. — №1. — P.2- 7. (in Russian)
17. Tardov M.V. Snoring and obstructive sleep apnea syndrome // Russkij Meditsinskij Zhurnal. — 2011. — №6. — P.415. (in Russian)
18. Галактионов А.А., Казаченко А.А., Кучмин А.Н., Куликов А.Н., Ярославцев М.Ю., Макарова И.В., Потапов Е.А., Евсюков К.Б. Скрининговая диагностика синдрома обструктивного апноэ во сне. Вестник российской военно-медицинской академии. — 2016. — 2(54). — С.122-125.
19. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kublmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):479–504.
20. M. Joyeux-Faure, J. Baguet, G. Barone-Rochette, P. Faure, P. Sosner. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Night-Time Blood Pressure and Heart Rate in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The RHOOAS Randomized Controlled Trial // Frontiers in Neurology May 2018 – V. 9 – Article 318 1-10.
21. Шкадова М.Г., Кляришская П.Л., Кылесса В.В., Аутмай Ю.А., Захарова М.А. Современные протоколы диагностики и лечения болезней органов дыхания. Учебное пособие. Симферополь, 2017. — 133 с.
22. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am. J. Epidemiol. 2013; 177: 1006–14.

Краткосрочная оценка эффективности и безопасности ПУВА-терапии в комбинации с метотрексатом у больных псориазом

Д.В. Прохоров, Е.В. Сёмкина, Г.А. Винцеровская, Т.И. Кириллук, А.А. Чопикян

Short-term evaluation of the efficacy and safety of PUVA-therapy in combination with methotrexate in patients with psoriasis

D.V. Prokhorov, E.V. Semkina, G.A. Vincerskaya, T.I. Kirilyuk, A.A. Chopikyan

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: псориаз, метотрексат, ПУВА-терапия

Резюме

Краткосрочная оценка эффективности и безопасности ПУВА-терапии в комбинации с метотрексатом у больных псориазом

Д.В. Прохоров, Е.В. Сёмкина, Г.А. Винцеровская, Т.И. Кириллук, А.А. Чопикян

ПУВА-терапия – один из наиболее эффективных способов лечения псориаза, а его одновременное использование с метотрексатом позволяет достичь быстрого очищения кожи, даже при тяжелой форме течения псориаза, и добиться длительной ремиссии заболевания.

Проведен краткосрочный анализ эффективности и безопасности применения комбинации метотрексат + ПУВА-терапия у 14 пациентов с тяжелой формой псориаза, находившихся на стационарном лечении в 2018 году в ГБУЗ РК «ККВД». Статистически доказано снижение индекса тяжести течения псориаза более, чем на 70% за период лечения. Прогрессивное снижение степени инфильтрации бляшек отмечалось уже после первого сеанса ПУВА-терапии (с первой недели по вторую инфильтрация снижалась наиболее быстро), в дальнейшем процесс регресса замедлялся и стабилизировался. Цвет псориазных бляшек у всех пациентов перед началом лечения был красным, к моменту выписки у абсолютного большинства (85,7%) оставшиеся высыпания были бледно-розового цвета. В исследовании не отмечено значимого повышения активности ферментов печени, доказано отсутствие изменения скорости клубочковой фильтрации, что позволяет оценить данную терапевтическую методику как эффективную и безопасную для пациентов в краткосрочной перспективе.

Ключевые слова: псориаз, метотрексат, ПУВА-терапия

Прохоров Дмитрий Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ул. А.Невского 25, d.prokhorov@ukr.net

Сёмкина Елена Владимировна, врач-дерматовенеролог высшей категории, заведующая мужским стационарным отделением ГБУЗ РК «ККВД», г. Симферополь, ул. А.Невского 25, elenasetkina72@mail.ru

Винцеровская Галина Арнольдовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ул. А.Невского 25, bulovich31@mail.ru

Кириллук Татьяна Игоревна, врач-ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ул. А.Невского 25, tatyana.kir.ch@bk.ru

Чопикян Артавазд Арсенович, врач-ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ул. А.Невского 25, artavazdchopikyan@mail.ru

Abstract

Short-term evaluation of the efficacy and safety of PUVA-therapy in combination with methotrexate in patients with psoriasis

D.V. Prokhorov, E.V. Semkina, G.A. Vincerskaya, T.I. Kirilyuk, A.A. Chopikyan

PUVA-therapy is one of the most effective ways to treat psoriasis, and its simultaneous use with methotrexate allows to achieve a quick cleansing of the skin, even with severe forms of psoriasis and to achieve long-term remission of the disease.

A short-term analysis of the efficacy and safety of the use of a combination of methotrexate + PUVA-therapy was carried out in 14 patients with severe psoriasis who were hospitalized in 2018 in the health facility of the «Crimean Skin and Venerologic Dispanser». Statistically, a decrease in the index of the severity of psoriasis is more than 70% during the period of treatment. A progressive decrease in the rate of plaque infiltration was observed already after the first session of PUVA therapy (from the first week to the second, the infiltration decreased most quickly), then the regression process slowed down and stabilized. The color of psoriatic plaques in all patients before treatment was red, by the time of discharge, the absolute majority (85.7%) of the remaining eruptions were pale pink in color. The study did not indicate a significant increase in the activity of liver enzymes; it was shown that there is no change in the glomerular filtration rate, which makes it possible to evaluate this therapeutic technique as effective and safe for patients in the short term. Keywords: psoriasis, methotrexate, PUVA-therapy

Псориаз представляет собой иммуноассоциированное заболевание многофакторной этиологии с доказанной генетической природой, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата. Выбор лечебной тактики у больных псориазом определяется тяжестью течения дерматоза и качеством жизни пациентов, так при среднетяжелых и тяжелых формах преимущество отдается иммуносупрессантам (метотрексат, циклоспорин), ретиноидам (ацитретин), генно-инженерным биологическим препаратам (ГИПБ): устекинумаб, адалимумаб и др., и фототерапии (ПУВА-терапия, спектральная фототерапия (СФТ)) [1].

ПУВА-терапия (фотохимиотерапия) – аббревиатура из четырех букв, фактически означающая: П — псорален (фотосенсибилизатор), УВ – ультрафиолетовые лучи, А – длинноволновой спектр ультрафиолетовых лучей [1]. Многочисленными исследованиями доказан основной механизм действия данного вида лечения, который заключается в тормозящем влиянии фотосенсибилизатора и ультрафиолетового излучения А-спектра (длина волны 320-400 нм) на синтез ДНК в эпидермоцитах [2]. Длинноволновое излучение нарушает целостность нуклеиновых кислот, а образующиеся при разрушении свободные радикалы обладают способностью вступать в ковалентную связь с препаратами-фотосенсибилизаторами псораленового ряда. Новообразованные соединения оказывают тормозящее воздействие на дезоксирибонуклеиновые кислоты, что препятствует дальнейшей пролиферативной активности эпидермоцитов. Помимо подавления пролиферации клеток эпидермиса, ПУВА-терапия оказывает и другие фотобиологиче-

ские эффекты: иммунодепрессивное, противовоспалительное. Ключевое в отношении псориаза, иммуносупрессивное действие реализуется посредством индукции апоптоза Т-лимфоцитов в пораженной коже, минимизации дисбаланса клеток CD4+, CD25+ в периферической крови пациентов. Доказанным является факт снижения экспрессии гамма-интерферона, ИЛ-12 и ИЛ-23 в эпидермисе и дерме пораженных участков кожи у больных псориазом уже после 20 сеансов ПУВА-терапии [3].

Метотрексат (МТХ) – антиметаболит, напоминающий структурно фолиевую кислоту, но отличается от нее наличием карбоксильной группы в четвертом положении птеридиновой молекулы (у фолиевой кислоты в данном положении находится аминогруппа) и добавлением метиловой группы в десятом положении 4-аминобензойной кислоты. Основное фармакологическое свойство МТХ – антипролиферативное, реализуемое за счет инактивации фермента дигидроксифлавона (ДФФ), что ведет к уменьшению запасов фолатов внутри клеток. МТХ обладает ингибирующей активностью в отношении лимфоцитов, тормозит продукцию фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-8 (ИЛ-8), ИЛ-12 и увеличивает секрецию ИЛ-6, ИЛ-10. МТХ влияет на баланс CD4+, CD8+, подавляет функциональную активность нейтрофилов. Для лечения псориаза применяется с 1958 года, благодаря хорошему клиническому эффекту и удовлетворительной переносимости в сравнении с другими иммуносупрессантами препарат на протяжении долгого времени является наиболее назначаемым в терапии данного дерматоза [4].

При резистентности к традиционным видам терапии у пациентов с тяжелым течением псориаза возможно назначение комбинации метотрексата и ПУВА-терапии с учетом противопоказаний и регулярным мониторингом общего состояния пациен-

тов и лабораторных показателей. На сегодняшний день ПУВА-терапия – эффективный и экономически мало затратный вид терапии, а его одновременное использование с метотрексатом позволяет достичь быстрого очищения кожи даже при тяжелой форме течения псориаза и добиться длительной ремиссии заболевания [5, 6].

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность применения комбинации метотрексат + ПУВА-терапия у пациентов с тяжелой формой псориаза.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 14 пациентов мужского пола, проходивших стационарное лечение в течение 28 дней в ГБУЗ РК «ККВД» в 2018 г. с диагнозом: тяжелая форма распространенного псориаза. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 27 до 67 лет (средний возраст пациентов составил 47,36 лет), а средняя длительность течения заболевания – $17,54 \pm 8,7$ лет. У 85,7% пациентов-участников исследования были верифицированы как кожные, так и суставные проявления псориаза. Поражение ногтевых пластинок было отмечено в виде: точечных «наперстковидных» вдавлений — 41,7%, подногтевого гиперкератоза — 41,7%, онихолизиса — 25,0%, симптома «масляного пятна» — 58,3%. Два пациента были госпитализированы с диагнозом псориазическая эритродермия.

В связи с неэффективностью ранее проводимой терапии всем больным был назначен метотрексат в дозировке от 10 до 20 мг/неделю и фолиевая кислота 5 мг/нед. в комбинации с ПУВА-терапией. Препарат-фотосенсибилизатор — аммифуриин использовался в дозировке от 60 до 100 мг per os за 2 часа до сеанса. Количество сеансов ПУВА-терапии составило от 10 до 15 (4 сеанса в неделю в среднем), начальная экспозиция определена в 7

минут. Топическая терапия включала в себя применение глюкокортикостероидов и эмольентов. Дополнительно пациентам с кожным зудом были назначены антигистаминные препараты. Учитывая доказанную гепатотоксичность иммуносупрессантов и фотосенсибилизаторов, пациенты получали фосфолипиды в дозировке 600 мг 3 р/д. С целью исключения наличия противопоказаний всем больным до госпитализации были проведены клинико-лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, развернутый биохимический профиль, флюорографическое обследование), консультация терапевта.

Суммарная полученная дозировка метотрексата ранее ни у одного пациента не превышала 700 мг. Побочных эффектов, которые можно отнести к категории «серьезных», при приеме метотрексата у пациентов, использовавших его в лечении до начала исследования, не обнаружено. Четверть пациентов уже получала ранее ПУВА-терапию, среднее количество процедур не превысило 30.

Всем пациентам в исследовании определялся индекс PASI — индекс площади и тяжести поражения псориазом, который позволяет оценить тяжесть течения дерматоза и эффективность используемой терапии [7]. Проводился регулярный четырехкратный контроль лабораторных показателей крови, анализировались результаты в день поступления, спустя 1 и 2 недели терапии и за день до выписки из стационара. Анализ полученных данных проводился с помощью пакета STATISTICA for WINDOWS 6.0 (фирма StatSoft, США) с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [8].

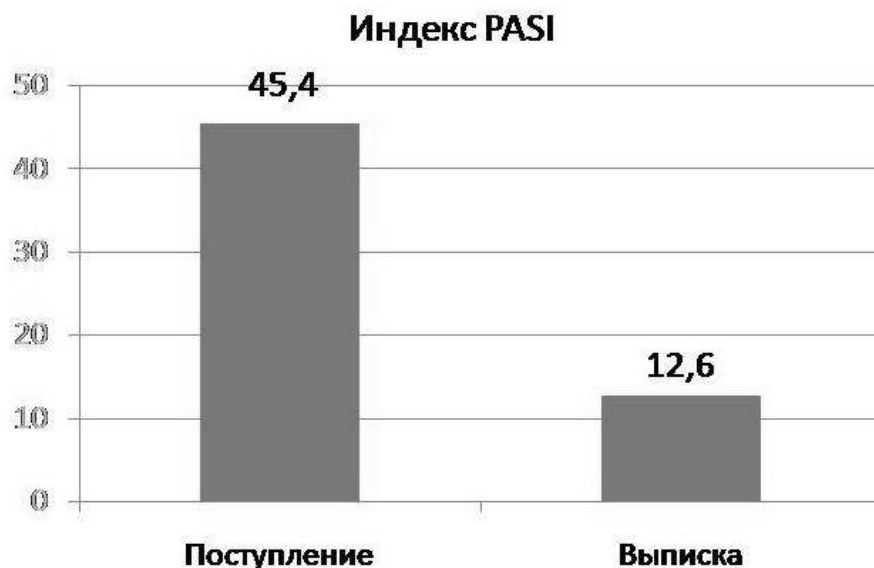


Рис. 1. Оценка индекса тяжести поражения псориазом (PASI) при госпитализации и при выписке

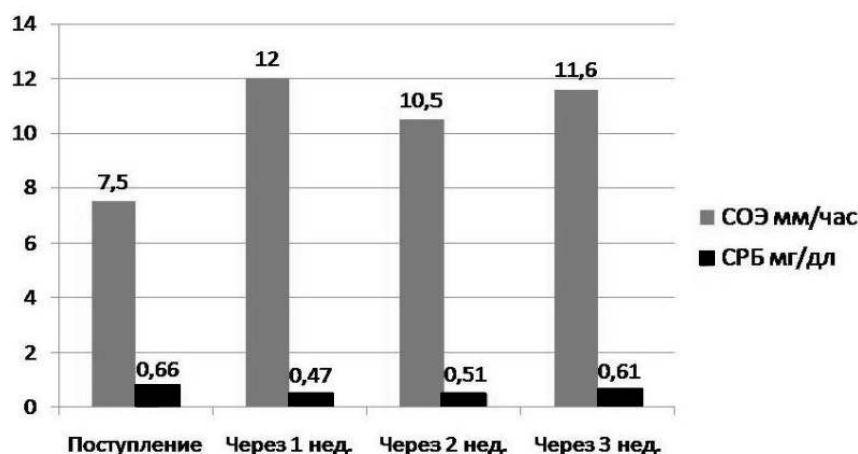


Рис. 2. Динамика показателей СО₂ и СРБ в процессе лечения

Результаты и обсуждение

Значение индекса тяжести поражения псориазом (PASI) при госпитализации составило $45,4 \pm 9,97$, что соответствовало тяжелому течению дерматоза. Оценивая данный показатель к моменту выписки, было отмечено его достоверное снижение до $12,62 \pm 5,67$ (PASI 72%), $p < 0,05$ (рис.1).

На момент поступления 86% пациентов предъявляли жалобы на зуд кожи, ко второй неделе исследования зуд беспокоил только 5 пациентов, при выписке ни один пациент не жаловался на субъективное ощущение зуда ($p < 0,05$). Прогрессивное снижение степени инфильтрации бляшек отмечалось уже после первого сеанса ПУВА-терапии (с первой недели по вторую инфильтрация снижалась наиболее быстро), в дальнейшем процесс регресса замедлялся и стабилизировался. Цвет псориатических бляшек у всех пациентов перед началом лечения был красным, с выраженным шелушением, спустя неделю использования описанной терапевтической комбинации бляшки и папулы побледнели, приобрели цвет от ярко-розового до бледно-розового. К моменту выписки у абсолютного большинства (85,7%) оставшиеся высыпания были бледно-розового цвета. Показатели интенсивности воспаления изменялись в динамике незначительно: так, СО₂ при поступлении – $7,4 \pm 3,97$ мм/ч, ко второй неделе лечения – $10,5 \pm 5,03$ мм/ч, за день до выписки $11,6 \pm 5,88$ мм/ч, показатели СРБ на протяжении всего лечения находились в пределах референсных значений – $0,66 \pm 0,19$ мг/дл, вторая неделя – $0,51 \pm 0,9$ мг/дл, при выписке – $0,61 \pm 0,11$ мг/дл. Статистически значимого изменения в ходе анализа СРБ и СО₂ не выявлено ($p > 0,05$), (рис.2).

В исследовании проводился мониторинг трансаминаз печени, при госпитализации среднее значение АЛТ и АСТ составило $33,60 \pm 7,94$ Ед/л и $25,77 \pm 5,66$ Ед/л, соответственно, спустя две недели лечения было отмечено возрастание показателей АЛТ на 39,0% и АСТ на 14,1%, данные при выписке: АЛТ – $42,58 \pm 9,08$ Ед/л и АСТ – $27,31 \pm 4,87$

Ед/л, что укладывается в пределы допустимых значений. Нами еженедельно оценивалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI [9]. При сдаче первого анализа на уровень креатинина средний показатель СКФ составил $77 \pm 4,42$ мл/мин/1,73м². А спустя три недели лечения – $71 \pm 2,29$ мл/мин/1,73м², значимого статистически снижения скорости клубочковой фильтрации не обнаружено ($p > 0,05$). Среди нежелательных явлений (НЯ) при использовании описанной терапевтической комбинации у 2 пациентов однократно возникла тошнота и головная боль. Других НЯ в ходе исследования отмечено не было.

Выводы

В ходе проведенного исследования применения комбинации ПУВА-терапии + метотрексат нами было отмечено достоверное снижение индекса PASI. Зуд у пациентов полностью разрешался уже ко второй неделе лечения. Значительное снижение инфильтрации бляшек и побледнение отмечались уже ко второй неделе лечения. Отсутствовали серьезные нежелательные явления; статистически значимого повышения уровня печеночных трансаминаз и снижения скорости клубочковой фильтрации обнаружено не было, что показывает высокую эффективность и безопасность применения данной комбинации в краткосрочной оценке лечения псориаза.

Литература

1. Владимиров В.В., Меньшикова А.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6. — № 20. — С. 1318-1323.
2. Ronai Z.A., Lambert M.E., Weinstein I.B. Inducible cellular responses to ultraviolet light irradiation and other mediators of DNA damage in mammalian cells // Cell Biol. Toxicol. — 199. — 6(1) — P. 105-26.
3. Johnson-Huang L.M., Suárez-Fariñas M., Sullivan-W'halen M., Gil-leandeau P., Krueger J.G., Lowes M.A. Effective narrow- band ultraviolet B radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques // J. Invest. Dermatol. — 2010. — 130(11). — P.2654-63.
4. Знаменская А.Ф., Чикин В.В., Бакулев А.А. [и др.] // Федеральные

клинические рекомендации по веде-

нию больных псориазом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — 2015. — С. 59.

5. Morison W. L., Momtaz K., Parrish J. A., Fitzpatrick T. B. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis // *J Am Acad dermatol.* 1982. — 6 (1) — P. 46-51.

6. Paul B.S., Momtaz K., Stern R.S. et al. Combined methotrexate—ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. // *J Am Acad dermatol.* 1982. — 7 (6). — P. 758-762.

7. Адаскевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В. П. Адаскевич // М.: Издательство Панфилова; БПНОМ. Лаборатория знаний. — 2014. — С. 352.

8. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О.Ю. Реброва // М.: Медиасфера. — 2002. — С. 312.

9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // *Ann Intern Med.* — 2009. P. 150:604-612.

Феномен полового диморфизма и факторы риска при раке желудка

О.В. Штыгашева¹, Е.С. Агеева²

The Phenomenon of Sexual Dimorphism and Risk Factors for Gastric Cancer

O.V. Shtygasheva, E.S. Ageeva

¹ Кафедра внутренних болезней, Медико-психолого-социальный институт ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, проспект Ленина, 90, Абакан, Россия.

² Кафедра биологии медицинской, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Ключевые слова: половой диморфизм, экзогенные и эндогенные факторы риска, рак желудка, H. pylori

Резюме

Феномен полового диморфизма и факторы риска при раке желудка

О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева

Феномен полового диморфизма в случае заболеваемости раком желудка отчетливо выражен в большинстве этнических и географических популяций. Ежегодно в мире регистрируется около 1 миллиона новых случаев рака желудка, число заболевших мужчин почти в два раза больше, чем женщин. Существенные различия в частоте патологии детерминированы особенностями пищевого поведения и половыми гормонами, которые по-разному модулируют иммунный ответ у мужчин и женщин. Взаимосвязь прогестерона Р4, эстрадиола Е2, тестостерона Т4 с соответствующими рецепторами приводит к запуску механизма активации генной экспрессии цитокинов, ростовых факторов и белков, активирующих макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты. Если эстрадиол активирует, то прогестерон и тестостерон относятся к факторам, ингибирующим иммунный ответ на ранних стадиях инфекции. Инфекционные заболевания, в том числе, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, тяжелее протекают у мужчин, чем у женщин. Желудочный канцерогенез, как многофакторный и длительный многоступенчатый процесс, связан с окислительным стрессом, хроническим воспалением, цитотоксическим и генотоксическим влиянием. В большинстве случаев развитию рака желудка кишечного типа сопутствует увеличение возраста и развитие атрофии слизистой оболочки желудка дистальной локализации. Свой вклад в развитие заболевания вносят экзогенные факторы канцерогенеза, обусловленные образом жизни и стилем питания. Развитие технологий в области геномики рака желудка изменило парадигму классификации, наряду с гистопатологическими характеристиками рака, проводится анализ полного генома, а в перспективе – эпигенома, метаболома, протеома, транскриптома. Такой объем информации позволяет моделировать биологическое поведение опухоли на основании её уникального профиля, путем таргетного воздействия. Вместе с тем, выживаемость конкретного пациента зависит от стадии распространения опухолевого процесса в момент диагностики. Уточнение роли и степени экспрессии конвенционных факторов риска рака желудка, а также определенных синтропий, с учетом гендерных особенностей, соответствует таким ключевым элементам медицины, как выявление

Штыгашева Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Медико-психолого-социального института ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова» Контактная информация: E-mail: olgashtygasheva@rambler.ru, 655017, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Ленина, 90

Агеева Елизавета Сергеевна, заведующий кафедрой биологии медицинской Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: ageevaeliz@rambler.ru, 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Abstract**The Phenomenon of Sexual Dimorphism and Risk Factors for Gastric Cancer***O.V. Shtygasheva, E.S. Ageeva*

The phenomenon of sexual dimorphism in the case of incidence of gastric cancer is clearly expressed in most ethnic and geographical populations. About 1 million new cases of stomach cancer are registered annually in the world, the number of sick men is almost twice as many as women. Significant differences in the frequency of pathology are determined by the characteristics of eating behavior and sex hormones, which modulate the immune response in men and women in different ways. The relationship of progesterone P4, estradiol E2, testosterone T4 with the corresponding receptors leads to the activation of the gene expression mechanism of cytokines, growth factors and proteins that activate macrophages, neutrophils, T and B lymphocytes. If estradiol activates, then progesterone and testosterone are factors that inhibit the immune response in the early stages of infection. Infectious diseases, including those associated with *Helicobacter pylori*, are more severe in men than in women. Gastric carcinogenesis, as a multi-factor and long multi-stage process, is associated with oxidative stress, chronic inflammation, cytotoxic and genotoxic effects. In most cases, the development of intestinal pancreatic cancer is accompanied by an increase in age and the development of atrophy of the gastric mucosa of the distal localization. Exogenous carcinogenesis factors contribute to the development of the disease, due to lifestyle and diet. The development of technologies in the field of genomics of gastric cancer has changed the classification paradigm, along with the histopathological characteristics of cancer, an analysis of the complete genome is carried out, and in the future – an epigenome, metabolome, proteome, transcriptome. Such a volume of information allows us to simulate the biological behavior of a tumor on the basis of its unique profile, by targeted exposure. However, the survival of a particular patient depends on the stage of spread of the tumor process at the time of diagnosis. Clarification of the role and degree of expression of conventional risk factors for cancer and certain syntropy, taking into account gender characteristics, corresponds to such key elements of medicine as identifying a predisposition to the development of the disease, prevention and personalization.

Key words: sexual dimorphism, exogenous and endogenous risk factor, gastric cancer, *H. pylori*

Список сокращений

ИК – индекс курения
ИМТ – индекс массы тела
МКБ 10 – международная классификация болезней 10 пересмотра
СОЖ – слизистая оболочка желудка
ХАГ – хронический атрофический гастрит
TNM (tumor, nodus и metastasis) – международная классификация стадий злокачественных новообразований

Введение

У современного человека половой диморфизм отчетливо проявляется в морфологических и физиологических показателях, частоте патологии, включая злокачественные новообразования (ЗНО). Феномен полового диморфизма в патологии, в случае заболеваемости раком желудка (РЖ), отчетливо выражен в большинстве этнических и географических популяций. Ежегодно в мире регистрируется около 1 миллиона новых случаев рака желудка, число заболевших мужчин почти в два раза больше, чем женщин [1, 2].

С наибольшей частотой РЖ встречается в Юго-Восточной Азии (24 на 100 тыс. мужчин и 9,8 на 100

тыс. женщин), а с наименьшей – в Северной Америке (2,8 на 100 тыс. мужчин и 1,5 на 100 тыс. женщин). Во всех странах по заболеваемости лидируют мужчины: в Японии 114,7 на 100 тыс. мужчин; в Китае 46,5 на 100 тыс. мужчин. Минимальная заболеваемость наблюдается среди белых женщин в США (3,1 на 100 тыс. женщин) [3].

Рак желудка рассматривается как гетерогенное заболевание с разнообразными молекулярными и гистологическими подтипами. В патогенезе участвуют конвенционные факторы риска с различной степенью экспрессии, как внешние, так и внутренние. В большинстве случаев развитию РЖ сопутствует увеличение возраста и развитие атрофии слизистой оболочки желудка. Механизмы канцерогенеза связаны с окислительным стрессом, хроническим воспалением, цитотоксическим и генотоксическим влиянием [4-8].

Цель исследования

Изучить значение полового диморфизма при раке желудка и частоту факторов риска у мужчин и женщин с РЖ в Республике Хакасия.

Материал и методы

Исследование проводилось в ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканский клинический онкологический диспансер». Эпидемиологические показатели за 2002-2017 годы получены на основании медицинской документации: регистрационная карта больного злокачественным новообразованием (ф. 030/ГРР), извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования (ф. 090/у), статистический талон для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов (форма N 025-2/у) – сплошным методом (100%).

Факторы риска изучались методом анкетирования пациентов госпитального контингента с впервые установленным диагнозом «Рак желудка» (2018 г. и 2019 г.), в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ) 10 пересмотра и классификациями TNM, на основании их информированного согласия. Отбор пациентов проведен методами случайной выборки и систематического отбора построения выборки: каждый четвертый (25%) от среднего ежегодного числа пациентов с РЖ. Индекс курения (ИК) определялся по формуле: $ИК = \text{количество выкуриваемых сигарет в сутки} \times \text{стаж курения (годы)} / 20$ (пачек/лет). Статус курения >10 пачек/лет относили к «безусловным курильщикам», > 25 пачек/лет – к «злостным курильщикам». Индекс массы тела вычислялся по формуле Кетле, а стратифицировался по классификации ВОЗ.

Все пациенты, участвующие в обследовании, подписывали согласие на обработку персональных данных, добровольное информированное согласие, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Дизайн

исследования и включение пациентов в исследование одобрен региональным Этическим комитетом.

Статистическая обработка с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 с применением непараметрических методов. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). Для оценки статистической значимости различий между группами пациентов использовался критерий Пирсона (χ^2), корреляционный анализ проводился по критерию Спирмена. Критический уровень значимости был принят при $p < 0,05$. Для выявления ведущих факторов риска и изучения степени их вклада в развитие рака желудка использовался многофакторный анализ.

Результаты и обсуждение

В период 2002-2017 годы в Республике Хакасия зарегистрировано 2295 случаев РЖ (100%), из них 43,8% – у женщин (1006 чел.), а 56,2% (1289 чел.) – у мужчин (чаще в 1,28 раза). Заболеваемость РЖ у мужчин превалирует в генеральной совокупности, а также ежегодно за весь исследуемый период.

Для оценки особенностей возраста пациентов, заболевших РЖ в Хакасии, генеральную совокупность пациентов (за 2013-2017 гг.) разделили на группы по возрастным периодам – десять лет, начиная с 20 лет, по возрасту дебюта заболевания. Пул больных после 50 лет увеличивается в геометрической прогрессии при сравнении с пулом больных РЖ до 50 лет (в возрастном периоде 20-49 лет) в 11,6 раз. Мы также выявили, что у лиц женского и мужского пола различается пиковый возраст заболеваемости РЖ и темп заболеваемости, ассоциированный с увеличением возраста (рис. 1). Так, в возрастной группе 50-59 лет заболевших мужчин в 2 раза больше, чем

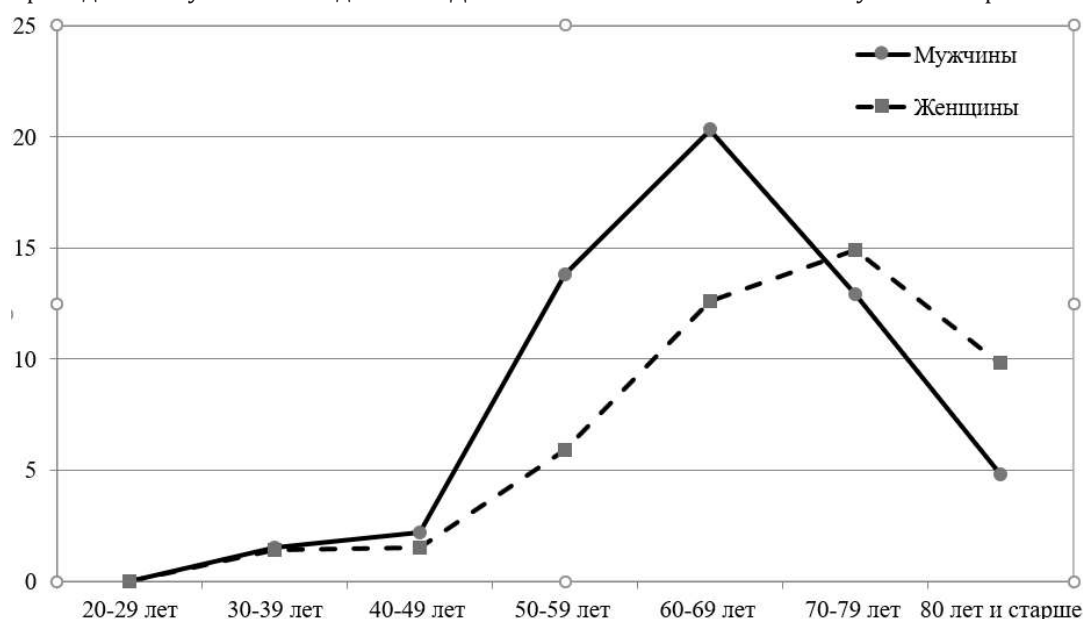


Рис 1. Структура больных злокачественными новообразованиями желудка (%) в Республике Хакасия в 2013-2017 гг по полу и возрасту

Примечание * – статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (критерий χ^2).

Наследственная предрасположенность к раку среди пациентов госпитального контингента с раком желудка

Отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям	Все пациенты, % (n)	Мужчины, % (n)	Женщины, % (n)
РЖ у родственников в 1 и 2 поколениях	23 (9)	23 (5)	22 (4)
Другие ЗНО у родственников в 1 и 2 поколениях	55 (22)	64 (14)	44 (8) *
Опухоли иной локализации в анамнезе	5 (2)	-	11 (2)

Примечание. n – количество человек, * – статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (критерий χ^2). РЖ – рак желудка, ЗНО – злокачественные новообразования.

Табл. 2

Частота фоновых и сопутствующих заболеваний желудка среди пациентов госпитального контингента с РЖ

Заболевания	Все пациенты, % (n)	Мужчины, % (n)	Женщины, % (n)
Инфицирование <i>Helicobacter pylori</i>	78 (31)	68 (15)	89 (16) *
Хронический атрофический гастрит и полипы желудка	8 (3)	4 (1)	11 (2)
Хронический атрофический гастрит без полипов желудка	70 (28)	64 (14)	78 (14) *
Язвенная болезнь желудка	18 (7)	18 (4)	17 (3)
Рефлюкс-гастрит	13 (5)	4 (1)	22 (4) *

Примечание. n – количество человек, * – статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (критерий χ^2).

женщин: число мужчин с РЖ после 50 лет возрастает в 5,8 раза, а число больных женщин в 3,5 раза по сравнению с пулом пациентов в возрасте 40-49 лет. В возрасте 60-69 лет заболеваемость лиц мужского пола в 1,6 раз выше, чем женщин, тенденция более резкого увеличения больных мужчин сохраняется. Пул пациентов РЖ у лиц обоих полов выравнивается в период 70-79 лет. Достигнутый паритет, может быть, связан с тем, что показатель средней продолжительности жизни у мужчин в Хакасии на 10 лет меньше, чем у женщин (рис. 1).

Установлено, каждый четвертый пациент (23%) имел родственников первой или второй степени родства с РЖ. Более половины пациентов (55%) с РЖ имели отягощенную наследственность по ЗНО иной локализации. У некоторых пациентов (5%) до манифестации РЖ в анамнезе уже были ЗНО. Полученные данные подтверждают наследственную предрасположенность к РЖ, при этом число мужчин в когорте было статистически значимо выше, чем женщин (табл. 1).

Высокая частота микробной контаминации в популяции может симультанно рассматриваться с преобладающей проксимальной локализацией РЖ: тело желудка – со средней частотой $30,4 \pm 2,9\%$; антральный и пилорический отделы желудка – со средней частотой $22,1 \pm 2,1\%$ и морфологической структурой опухолей.

Среди пациентов госпитального контингента с РЖ, 78% респондентов подтвердили анамнестический статус инфицирования *H. pylori* и, ассоциированный с ней хронический атрофический гастрит (ХАГ) (среди мужчин у 68%, среди женщин у 89%), у

8% с ХАГ также были полипы желудка, у 18% пациентов – язвенная болезнь с локализацией в желудке. Среди пациентов с ХАГ без полипов, число женщин было статистически значимо больше, чем мужчин ($p < 0,05$). Остальные пациенты (22%) не владели какой-либо информацией о наличии у них инфекции *H. pylori*.

Патологическое воздействие жёлчного рефлюкса, способствующего хронизации воспалительного процесса в СОЖ, зафиксировано у 13% пациентов, среди них статистически значимо чаще встречались женщины ($p < 0,05$) (Табл. 2). При проведении корреляционного анализа у женщин с РЖ была установлена прямая пропорциональная зависимость между ХАГ и рефлюкс-гастритом ($r = 0,66$, $p < 0,05$).

Мы также изучили влияние пола на другие факторы риска РЖ, связанные с образом жизни. До манифестации РЖ среди пациентов госпитального контингента, частота избыточной массы тела или ожирения составила 85% пациентов. ИМТ в диапазоне > 25 кг/м² и < 30 кг/м² (избыточная масса тела) выявлен у 43% пациентов, ИМТ > 30 кг/м² (ожирение) – у 42% пациентов. Только 15% пациентов имели нормальную массу тела до болезни. Среди пациентов с РЖ, у мужчин статистически значимо чаще диагностировали избыточную массу тела (30%, $p < 0,05$), чем ожирение (15%), по сравнению с женщинами (табл. 3).

При проведении статистического анализа показано, что у мужчин между массой тела, зарегистрированной до манифестации РЖ, и наличием ЗНО у родственников, выявлена слабая корреляционная взаимосвязь ($r = 0,47$, $p < 0,05$). У женщин ИМТ имел

Табл. 3

Индекс массы тела пациентов госпитального контингента до манифестации РЖ

Диапазон индекса массы тела	Все пациенты, % (n)	Мужчины, % (n)	Женщины, % (n)
18,5-24,99 кг/м ²	15 (6)	10 (4)	5 (2)
25-29,9 кг/м ²	43 (17)	30 (12)	13 (5) *
≥ 30 кг/м ²	42 (17)	15 (6)	27 (11)

Примечание. n – количество человек, * – статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (критерий χ^2). ИМТ – индекс массы тела.

Табл. 4

Статус курения пациентов госпитального контингента с РЖ

Статус курения	Все пациенты, % (n)	Мужчины, % (n)	Женщины, % (n)
Факт курения	45 (18)	64 (14)	22 (4) *
Индекс курения ≤10 пачек/лет	12,5 (5)	5 (1)	22 (4) *
Индекс курения >10 пачек/лет («безусловный курильщик»)	12,5 (5)	23 (5)	-
Индекс курения >25 пачек/лет («злостный курильщик»)	20 (8)	36 (8)	-

Примечание. n – количество человек, * – статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (критерий χ^2).

прямо пропорциональную зависимость с полипами желудка ($r=0,61$, $p < 0,05$) и наличием рефлюкс-гастрита ($r=0,56$, $p < 0,05$).

Среди пациентов с РЖ факт курения установлен у 45% респондентов, при этом, доля мужчин была в 3 раза больше, чем женщин. Среди курящих мужчин 36% являлись «злостными курильщиками», 23% имели статус «безусловных курильщиков», в то время как все опрошенные женщины не имели значимого для прогноза индекса курения (табл. 4).

В результате корреляционного анализа была выявлена слабая взаимосвязь между мужским полом и количеством выкуренных сигарет, стажем курения и индексом пачко-лет ($r=0,51$, $p < 0,05$). У женщин между возрастом и количеством выкуренных сигарет ($r=-0,52$, $p < 0,05$).

При проведении факторного анализа нами было выявлено, что на риск развития РЖ у мужчин влияет стаж курения ($r=0,76$) и количество выкуренных сигарет ($r=0,71$). У женщин нами были выявлены две группы факторов. К первой – относится количество выкуренных сигарет ($r=-0,88$), стаж курения ($r=-0,76$), индекс пачко-лет ($r=-0,91$). Ко второй группе факторов относится ИМТ больше 25 кг/м² до манифестации заболевания ($r=0,79$).

Обсуждение

Особенностью нашего исследования было одновременное изучение эпидемиологических показателей и анализ анамнестических предикторов рака желудка в Хакасии. Роль *Helicobacter pylori*, как фактора желудочного канцерогенеза первого порядка (IARC), повышающего риск развития РЖ дистальной локализации при длительной персистенции бактерии на СОЖ [9] у населения Республики

Хакасия, имеет существенное значение. В ходе масштабного исследования установлена чрезвычайно высокая распространенность *H. pylori*. При использовании серологического метода (IgG *H. pylori*) – 86,5% (у мужчин – 86,7%, у женщин – 86,3%), уреазного – 92,6% (у мужчин – 92,7%, у женщин – 92,5%), метода ПЦР в биоптате – 97,8% (у мужчин – 97,9%, у женщин – 97,7%), морфологического – 95,4% (у мужчин – 96,2%, у женщин – 94,8%) [10].

По данным литературы показано, что у мужчин риск заражения *H. pylori* выше, чем у женщин. Авторы объясняют этот феномен более высокой активностью и низкими гигиеническими привычками среди мужчин, по сравнению с женщинами [11-13]. В Хакасии частота микробной контаминации *Helicobacter pylori* среди мужчин и женщин не имела отличий, а РЖ фиксировался чаще в 1,28 раза у мужчин. Известно, что инфекционные заболевания, в том числе, ассоциированные с *H. pylori*, тяжелее протекают у мужчин, чем у женщин. Одним из возможных механизмов, объясняющих половой диморфизм, может быть более высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF α , у мужчин по сравнению с женщинами [14]. Различия детерминированы особенностями пищевого поведения [14] и половыми гормонами, которые по-разному модулируют иммунный ответ у мужчин и женщин [15-17]. Взаимосвязь прогестерона Р4, эстрадиола Е2, тестостерона Т4 с соответствующими рецепторами приводит к запуску механизма активации генной экспрессии цитокинов, ростовых факторов и белков, активирующих макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты [18]. Если эстрадиол активирует, то прогестерон и тестостерон относятся к факторам, ингибирующим иммунный ответ на ранних стадиях инфекции [14].

Ряд повреждающих эффектов *H. pylori* на ДНК эпителиальных клеток приводит к возникновению предраковых изменений в СОЖ с последующим переходом к инвазивному раку [4, 19]. Ключевыми молекулярными механизмами канцерогенеза является активация NF- κ B, наличие белка CagA *H. pylori* [20]. Помимо атрофического гастрита и аденоматозных полипов, вклад в развитие РЖ вносит также язвенная болезнь желудка вследствие общности их этиологических факторов и связи с *H. pylori* [21]. Среди пациентов с РЖ в Хакасии фиксировалась аналогичная тенденция.

Уровень распространенности инфекции находится в обратной зависимости от социально-экономического уровня развития региона и многочисленности членов семьи. В сочетании с семейными и культурными традициями питания, распространенностью вредных привычек и схожим образом жизни, создаются неблагоприятные условия для развития рака желудка. Так, курение табака в 1,5 раза повышает вероятность развития РЖ и является канцерогеном 1-го порядка, риск зависит от интенсивности и длительности стажа курения [8]. Наши данные согласуются с результатами исследования других авторов: так, в Хакасии, курение в 3 раза чаще встречается среди мужчин, чем среди женщин с РЖ.

Согласно результатам ряда исследований, преобладание в рационе жареной пищи, обработанного мяса и рыбы (с низким содержанием овощей, фруктов, молока и витамина А), а также алкоголя было связано с повышением риска развития РЖ [22, 23]. Мета-анализ показал, что относительный риск развития РЖ, связанный с потреблением 30 г обработанного мяса в день (примерно половина средней порции), составил 1,15 (95% CI 1,04–1,27) [24]. Кроме того, стиль питания детерминирует формирование эксцессивной массы тела, являющейся самостоятельным фактором риска возникновения РЖ. С эксцессивной массой тела ассоциированы нарушения липидного и углеводного обменов: высокий уровень инсулина и инсулиноподобных факторов роста, гормональная дисрегуляция и провоспалительный статус [8]. Согласно Cohen et al. [25], у взрослых с *H. pylori*-инфекцией, независимо от наличия или отсутствия у них симптомов, более распространен высокий уровень ИМТ. И, наоборот, люди с высоким ИМТ имеют предрасположенность к инфицированию *H. pylori*. Данный феномен авторы объясняют тем, что патоген приводит к снижению концентрации лептина и повышению уровня грелина в плазме крови. Изменение соотношения гормонов способствует ожирению [26]. Хотя такой точки зрения придерживаются не все авторы [27, 28].

Таким образом, результаты нашей работы сопоставимы с данными большинства российских и зарубежных исследований, указывающих на преобладание инцидентов РЖ среди мужчин по сравнению с женщинами, и эта закономерность характерна для всех возрастных групп [2]. Большинство факторов

риска РЖ имеют различную экспрессию у мужчин и женщин, но носят однонаправленный характер.

Заключение

Мужской пол – традиционный фактор риска РЖ, мы подтвердили его в популяции Хакасии. Ведущими факторами риска РЖ также являются увеличение возраста, инфекция *H. pylori*, эксцессивная масса тела, курение табака. Мы рассмотрели эти предикторы РЖ с учетом феномена полового диморфизма. Установили, что для женщин факторами высокого риска является инфекция *Helicobacter pylori*, ассоциированная с ХАГ и рефлюкс-гастрит, в то время как у мужчин роль предикторов в большей степени имеют наследственное предрасположение к раку и избыточная масса тела. Критический возраст для возникновения РЖ в Хакасии – 50 лет, а наиболее характерный для манифестации 50-70 лет.

Литература

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(9):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Галивец ТП, Б.С. Коваленко Анализ мировых и Российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке. Сетевой журнал «Научный результат» Серия «Медицина и фармация». 2015;1(4(6)):79-86. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86.
3. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012. <https://www.iarc.fr/news-events/latest-world-cancer-statistics-globocan-2012-estimated-cancer-incidence-mortality-and-prevalence-worldwide-in-2012/> Дата обращения 24.07.2019.
4. Мансурова ГН, Матвеев ОА, Т.В. Авдеев Выявление *H. pylori* и вируса Эпштейна-Барр в опухолевой ткани больных раком желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2010; 1:73-74.
5. А.В. Никитина Рак желудка: факторы риска, диагностика рака и предшествующих поражений. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2010;1:122-127.
6. Тарасенко АА, Шиманец СВ, В.С. Аударев Хронический *Helicobacter pylori* ассоциированный гастрит и его роль в развитии рака желудка. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2015;14(1):80-86.
7. А.А. Шенгулин Инфекция *Helicobacter pylori*: что еще кроме заболелый желудка? *Клиническая медицина.* 2014;5:33-39.
8. Хомяков ВМ, Ермошина АА, С.С. Пирогов Современные представления о факторах риска развития рака желудка. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(6): 78-86. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-6-78-86.
9. Tsukanov VV, Shitygasheva OV, Vasyutin AV, et al. Parameters of proliferation and apoptosis of epithelial cells in the gastric mucosa in indigenous and non-indigenous residents of Khakassia with *Helicobacter pylori* positive duodenal ulcer disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2015;158(4):431-433. doi: 10.1007/s10517-015-2778-z.
10. Штыгашева ОВ, Агеева ЕС, Харьков ВН, В.А. Степанов Гены и болезни хакасов. Красноярск. 2010. 296.
11. Ndip RN, Malange AE, Akoachere JFT, et al. *Helicobacter pylori* antigens in the faeces of asymptomatic children in the Boua and Limbe health districts of Cameroon: a pilot study. *Trop Med Int Health.* 2004;9:1036-40.15
12. Kanbay M, Gur G, Arslan H, et al. The relationship of ABO blood group, age, gender, smoking, and *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci.* 2005;50: 1214-42.
13. Lacy B, Semore J. *Helicobacter pylori*: ulcers and more: the beginning of an era. *J Nutr.* 2001;131:89-93.
14. Vazquez-Martinez ER, Garcia-Gomez E, Camacho-Arroyo I, Gonzalez-Pedraza B. Sexual dimorphism in bacterial infections. *Biology of Sex Differences.* 2018;9:1-27
15. Ghazeei G, Abdullah L, Abbas O. Immunological differences in women compared with men: overview and contributing factors. *Am J Reprod Immunol.*

2011;66:163–9.

16. García-Gómez E, González-Pedraja B, Camacho-Arroyo I. Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions. *Biomed Res Int*. 2013;2013:928290.

17. van Lunzen J, Altfeld M. Sex differences in infectious diseases-common but neglected. *J Infect Dis*. 2014;209(3):79–80.

18. Camacho-Arroyo I, Hansberg-Pastor V, Vázquez-Martínez ER, Cerbón M. Mechanism of progesterone action in the brain. In: *Hormones, Brain and Behavior*. 3rd ed. Oxford: Academic Press;2017;3:181–214.

19. А.П. Власов, В.М. Курусин, Э.П. Полозова Эффективность комбинированной терапии предраковых заболеваний желудка. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015;4:14–21.

20. Crabtree JE, Wessler S. Special Issue “H. pylori Virulence Factors in the Induction of Gastric Cancer”. *Toxins*. 2018; 10:176. doi: 10.3390/toxins10050176.

21. Rollag A, Jacobsen C.D. Gastric ulcer and risk of cancer. A five-year follow-up study. *Acta Med Scand* 1984; 216:105.

22. C.A. González, Jakszyn P, Pera G. et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:345–54.

23. Zhu H., Yang X., Zhang C. et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One* 2013 Aug 14;8(8): e70955.30

24. S.C. Larsson, Orsini N., Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(15):1078–

87.

25. Cohen D, Muhsen K. Association between *Helicobacter pylori* colonization and glycated hemoglobin levels: is this another reason to eradicate H. pylori in adulthood? *J Infect Dis*. 2012;205(8):1183–5.

26. Francois F, Roper J, Joseph N, et al. The effect of H. pylori eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:37.

27. Cho I, Blaser MJ, François F, et al. *Helicobacter pylori* and overweight status in the United States: data from the third National Health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol*. 2005;162(6):579–84.

28. Wu MS, Lee WJ, Wang HH, et al. A case-control study of association of *Helicobacter pylori* infection with morbid obesity in Taiwan. *Arch Intern Med*. 2005;165(13):1552–5.

Современные аспекты возникновения и диагностики синдрома кардиостимулятора

Е.А. Захарьян, А.В. Павловская, В.И. Садовой

Modern aspects of the origin and diagnostics of the pacemaker syndrome

E.A. Zaharyan, A.V. Pavlovskaya, V.I. Sadovoy

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

Ключевые слова: синдром кардиостимулятора, пейсмейкерный синдром, электрокардиостимуляция

Современные аспекты возникновения и диагностики синдрома кардиостимулятора

Е.А. Захарьян, А.В. Павловская, В.И. Садовой

Синдром электрокардиостимулятора (ЭКС) представляет собой сложный как с клинической, так и с патофизиологической точки зрения патологический процесс, течение и диагностика которого зависит не только от типа имплантированного ЭКС и режима его работы, но и от индивидуальных особенностей функционирования скомпрометированной сердечно-сосудистой системы пациента.

Постоянная кардиостимуляция стала методом выбора для лечения пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости во всем мире. Несмотря на многолетний опыт изучения данной проблемы, пейсмейкерный синдром все еще остается одним из самых непредсказуемых осложнений постоянной электрокардиостимуляции, что, в свою очередь, повышает актуальность работ, связанных с изучением новых механизмов возникновения и диагностики данного состояния. «Расплывчатость» жалоб и отсутствие четких клинических паттернов диктует необходимость новых исследований в этой области кардиологии.

Целью данной работы является систематизация данных современной отечественной и зарубежной литературы о механизмах возникновения синдрома кардиостимулятора у различных групп пациентов, а также формирование определенного алгоритма для диагностики данного состояния. В статье раскрыта история вопроса, рассмотрены основные типы кардиостимуляторов, их коды, освещены патофизиологические аспекты, приводящие к развитию пейсмейкерного синдрома, выделены основные клинические признаки (неврологические нарушения, признаки застойной сердечной недостаточности, артериальная гипотония и др.) и диагностические методы, которые способны помочь практикующему врачу в определении диагноза синдрома ЭКС.

Ключевые слова: синдром кардиостимулятора, пейсмейкерный синдром, электрокардиостимуляция.

Садовой Валерий Иванович ГБУЗ РК «РКБ им Н.А. Семашко» СП Кардиологический диспансер, г. Симферополь. Заведующий Структурным подразделением Кардиологический диспансер, к. мед. н.

Захарьян Елена Аркадьевна ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, г. Симферополь. К. мед. н., доцент.

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

Abstract

Modern aspects of the origin and diagnostics of the pacemaker syndrome

E.A. Zaharyan, A.V. Pavlovskaya, V.I. Sadovoy

Pacemaker syndrome is a pathological process that is complex both from a clinical and pathophysiological point of view, the course and diagnosis of which depends not only on the type of implanted pacemaker and its mode of operation, but also on the individual characteristics of the functioning of a compromised patient's cardiovascular system.

Permanent pacing has become the treatment of choice for patients with cardiac arrhythmia and conduction disorders worldwide. Despite many years of experience in studying of this problem, pacemaker syndrome is still one of the most unpredictable complications of constant pacing, which, in turn, increases the relevance of work related to the study of new mechanisms of the occurrence and diagnosis of this condition. The "vagueness" of complaints and the lack of clear clinical patterns dictate the need for new research in this area of cardiology.

The purpose of this work is to systematize the data of modern domestic and foreign literature on the mechanisms of the occurrence of pacemaker syndrome in various groups of patients, as well as the formation of a specific diagnostic algorithm of this condition. The history of the issue is disclosed in the article, the main types of pacemakers, their codes are considered, pathophysiological aspects leading to the development of a pacemaker syndrome are highlighted, the main clinical signs (neurological disorders, signs of congestive heart failure, arterial hypotension, etc.) and diagnostic methods that can help practicing physician in determining the diagnosis of pacemaker syndrome.

Keywords: pacemaker syndrome, pacemaker syndrome, cardiac pacing.

В настоящее время в мире в течение одного года имплантируется около одного миллиона электрокардиостимуляторов; при этом, отмечается тенденция к устойчивому росту данных вмешательств [1]. По статистическим данным, каждый третий кардиологический больной в России страдает нарушениями ритма сердца, что составляет 16,7 млн человек [1]. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что единственным способом эффективного лечения брадикардии и, как следствие, предотвращения жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости является постоянная электрокардиостимуляция, так как пока не существует лекарственных препаратов, которые бы продемонстрировали способность увеличивать частоту сердечных сокращений (ЧСС) в течение длительного времени. Тем не менее, необходимо учитывать все риски и осложнения, связанные с установкой искусственного водителя ритма.

Синдром кардиостимулятора (пейсмейкерный синдром) – является одним из самых трудно диагностируемых и жизнеугрожающих осложнений после имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) [1].

Основные типы кардиостимуляторов описываются трехбуквенным кодом, первая буква которого указывает, какая камера стимулируется: А (atrium) — предсердие, V (ventricle) — желудочек, D (dual) — и предсердие, и желудочек; вторая буква указывает, активность какой камеры воспринимается (А, V или D), а третья определяет тип реагирования (I — ингибирование, Т — триггер, D — двойная функция

(I+T). Дополнительно к коду добавляют одну-две буквы при наличии изменяемой частоты стимуляции (R) и антитахикардической функции [8].

Понятие «синдрома электрокардиостимулятора» впервые было введено в 1969 году, когда Mitsui и соавторы выявили ряд определенных симптомов, наблюдавшихся у пациентов после установки однокамерного искусственного водителя ритма в правожелудочковую позицию [2]. Следующим этапом в понимании природы синдрома ЭКС стало исследование Heldman и соавторов (1990 г.), которое продемонстрировало возможность развития пейсмейкерного синдрома при имплантации водителя ритма любого вида, в том числе двухкамерного, а частота выявления характерной для данного состояния клинической симптоматики может достигать 83% в зависимости от выраженности тех или иных патофизиологических механизмов [4]. Несмотря на то, что четко установленного определения данного состояния по-прежнему не существует, в широком смысле, пейсмейкерный синдром представляет собой мультифакторное осложнение имплантации искусственного водителя ритма, сопровождающееся развитием соответствующей клинической симптоматики вследствие возникновения АВ-десинхронизации. Последняя, в свою очередь, может возникнуть как при однокамерной, так и при двухкамерной стимуляции [4].

Однако, нарушение синхронизации между предсердиями и желудочками является не единственным механизмом возникновения синдрома ЭКС. Опираясь на многочисленные зарубежные и отече-

ственные литературные данные [3, 4], мы выделили следующие патофизиологические аспекты, приводящие к развитию пейсмейкерного синдрома:

1. снижение сердечного выброса вследствие нарушения физиологической последовательности сокращений предсердий и желудочков;
2. ретроградное вентрикуло-атриальное проведение;
3. асинхронность сокращений желудочков;
4. выраженная клапанная регургитация;
5. парадоксальные вазопрессорные рефлексy;
6. аритмии (пейсмейкерные тахикардии);
7. увеличение секреции предсердного натрийуретического пептида.

Так, при кардиостимуляции в режимах AAI или AAIR могут наблюдаться длинные интервалы от стимула до комплекса QRS (условно – «интервалы PQ»), что приводит к сближению по времени предсердного и предшествующего ему желудочкового сокращения, и, в результате, наступающей АВ десинхронизации, – к развитию синдрома кардиостимулятора. При искусственном ритмовождении в режимах VAT и VDD, в случае формирования СА блокады или при значительном урежении частоты синусового ритма (меньше нижнечастотного предела ЭКС), возникает стимуляция в режиме, соответственно, VOO или VVI с последующим развитием синдрома кардиостимулятора [3].

Вышеуказанное многообразие патогенетических механизмов обуславливает широту спектра клинических проявлений. Неспецифичность жалоб, предъявляемых пациентами, нередко приводит к затруднению их интерпретации, что снижает клиническую эффективность электростимуляции и качество жизни пациента.

Мы постарались выделить и систематизировать основные клинические признаки, которые способны помочь практикующему врачу при опросе пациента с предполагаемым синдромом ЭКС. К ним относятся: неврологические нарушения (головокружение, синкопальные состояния, общая слабость, головные боли, снижение зрения и слуха, ночное беспокойство, изменение психики); признаки застойной сердечной недостаточности (одышка, кашель, сердцебиение, аритмии, набухание и пульсация шейных вен, увеличение печени, отеки); артериальная гипотония (вплоть до развития коллапса).

Данные клинические проявления связаны с отсутствием сокращения предсердий и изменением распространения возбуждения в желудочках (с верхушки), что способствует снижению сердечного выброса и проявляется головокружением и синкопальными состояниями, ортостатической гипотензией, слабостью, снижением толерантности к физическим нагрузкам. Несвоевременное сокращение предсердий в момент, когда трикуспидальный и митральный клапаны уже закрыты, является причиной развития ряда симптомов: пульсации в области шеи, головной боли, кашля и болей в нижней челюсти. Кроме того, к осложнениям синдрома

ЭКС относят развитие фибрилляции предсердий и тромбоэмболии. Повышение давления в предсердиях способствует повышению давления в легочных венах и может привести к развитию отека легких и увеличению печени. Проведение импульсов с желудочков на предсердия является одной из причин нарушения правильного сокращения камер сердца. Нефизиологический характер возбуждения желудочков при их искусственной стимуляции может привести к снижению сердечного выброса. Однако, даже заподозрив пейсмейкерный синдром, для верной интерпретации клинических данных врачу необходимо провести ряд функциональных методов диагностики. Например, методы велоэргометрии и суточного мониторирования ЭКГ помогают уточнить генез жалоб, связанных с физической нагрузкой, в случае, когда частота стимуляции неадекватна для конкретного пациента. Также, важными методами в диагностике пейсмейкерного синдрома являются:

1. Исследование вентрикулоатриального проведения неинвазивным (чреспищеводным) и инвазивным (эндокардиальным, эпикардиальным) методами;
2. Оценка размеров полостей сердца, центральной гемодинамики и направления потоков крови через атриовентрикулярные клапаны с помощью ультразвукового и радионуклидного методов исследования;
3. Определение концентрации натрийуретического пептида в плазме крови (у большинства пациентов с синдромом ЭКС отмечается уровень ANP > 90 pg/ml)
4. Измерение артериального давления в вертикальном и горизонтальном положении тела.

Также в 2001 году Черкасовым В.А. и соавторами был опубликован способ диагностики синдрома кардиостимулятора с помощью оценки вентрикуло-атриального проведения сердца, включающий последовательную смену режима электростимуляции с двухкамерного на изолированный желудочковый с одновременной регистрацией направления кровотока в легочных, яремных и печеночной венах [9].

Из вышесказанного следует, что синдром ЭКС представляет собой сложный, как с клинической, так и с патофизиологической точки зрения, патологический процесс, течение и диагностика которого зависит не только от типа имплантированного ЭКС и режима его работы, но и от индивидуальных особенностей функционирования скомпрометированной сердечно-сосудистой системы пациента. Несмотря на многолетний опыт изучения данной проблемы, пейсмейкерный синдром все еще остается одним из самых непредсказуемых осложнений постоянной электрокардиостимуляции, что, в свою очередь, повышает актуальность работ, связанных с изучением новых механизмов возникновения и диагностики данного состояния.

Литература

1. Шальнова С.А., Киради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах РФ, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 5 — С. 6-11.
2. Mitsui T, Hori M, Suma K, et al. The "pacemaker syndrome" [abstract]. In: Jacobs JE, eds. Proceedings of the eighth annual international conference on medical and biological engineering. Chicago: Association for the Advancement of Medical Instrumentation. — 1969. — 29 — p. 3.
3. Терешкур Т.В., Камшилова О.А., Гордеев Е.А. Электрокардиостимуляция в клинической практике. — СПб: Пикарт, 2002. — 160 с.
4. Heldman D, Mulvihill D, Nguyen H, Messenger JC, Rylaarsdam A, Evans K, Castellani MJ. True incidence of pacemaker syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1990 Dec;13(12 Pt 2):1742-50.
5. Epstein A, DiMarco J, Ellenbogen K. et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008; 117: 2820-2840.
6. Бредикис Ю. Ю., Стирбис П. П. и др. Программируемая электро-стимуляция сердца. — М.: Медицина, 1989, с.63 — 65.
7. Thalen H. J. Th. History of cardiac pacing. In: Thalen H., Meere C. C., eds. *Fundamentals of cardiac pacing*. The Hague: Martinus Nijhoff Publishers; 1979. 14-18.
8. Абдулъянов П. В., Вагизов П. П. Современные подходы к постоянной электрокардиостимуляции // Журнал «Практическая медицина». — 2013 — № 3 — с. 49-55
9. Черкасов В.А., Протопопов В.В., Молодых С.В. Способ диагностики синдрома кардиостимулятора // URL: <https://findpatent.ru/patent/216/2167597.html>
10. Первова Е.В. Современная кардиостимуляция на холтеровском мониторе ЭКС: Практическое руководство. — М.: Медика, 2011. — 368 с.

Клинический случай дисфагии у пациентки 65 лет

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.С. Работягова

A clinical case of dysphagia in a 65-year-old patient

I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivyy, Yu.S. Rabotyagova

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

Ключевые слова: дисфагия, ахалазия кардии, манометрия высокого разрешения

Резюме

Клинический случай дисфагии у пациентки 65 лет

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.С. Работягова

Дисфагия — или ощущение препятствия нормальному прохождению проглатываемой пищи — часто встречающийся клинический симптом, но точные статистические данные предоставить сложно ввиду изменчивости этиологии, возраста манифестации и степени тяжести. Дисфагия классифицируется на острую и хроническую, ротоглоточную и пищеводную. Наибольший практический интерес для врача терапевта и гастроэнтеролога представляет пищеводная или нижняя дисфагия, которая по этиологии может быть обструктивная и необструктивная. К причинам, вызывающим необструктивную пищеводную дисфагию, относятся функциональная дисфагия и расстройства моторики, как первичные, так и вторичные. Расстройства моторики обусловлены нейромышечными заболеваниями, поражающие гладкие мышцы пищевода и его иннервации, среди которых наиболее часто встречаются: склеродермия, состояния после оперативных вмешательств, ахалазия. В некоторых случаях первыми клиническими проявлениями пищеводной дисфагии могут быть нарушения глотания, а респираторные симптомы, например кашель. В статье будет рассмотрен клинический случай пищеводной дисфагии, представленный ахалазией кардии, продемонстрирована роль манометрии высокого разрешения в диагностике и выборе тактики лечения, а также подробно описаны имеющиеся на сегодняшний день хирургические подходы к коррекции данного состояния.

Ключевые слова: дисфагия, ахалазия кардии, манометрия высокого разрешения

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», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail: klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кривой Валерий Валентинович — к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail: valeriy-krivyy@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Работягова Юлия Сергеевна — к.мед.н., ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail: yulyarabotyagova@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

A clinical case of dysphagia in a 65-year-old patient

I.L. Klieritskaia, V.V. Krivyy, Yu.S. Rabotyagova

Dysphagia – or a feeling of an obstacle to the normal passage of ingested food – is a common clinical symptom, but accurate statistics are difficult to provide due to the variability of etiology, age of manifestation and severity. Dysphagia is classified into acute and chronic, oropharyngeal and esophageal. Esophageal or lower dysphagia, which by etiology can be obstructive and non-obstructive, is of the greatest practical interest to a physician and gastroenterologist. The causes of non-obstructive esophageal dysphagia include functional dysphagia and motor disorders, both primary and secondary. Motility disorders are caused by neuromuscular diseases affecting the smooth muscles of the esophagus and its innervation, among which the most common are scleroderma, conditions after surgical interventions, achalasia. In some cases, the first clinical manifestations of esophageal dysphagia may not be swallowing disorders, but respiratory symptoms, such as a cough. The article will examine the clinical case of esophageal dysphagia represented by cardiac achalasia, demonstrate the role of high-resolution manometry in the diagnosis and choice of treatment tactics, as well as describe the current surgical approaches to correct this condition.

Keywords: dysphagia, achalasia, high resolution manometry

Дисфагия или ощущение препятствия нормальному прохождению проглатываемой пищи достаточно частое явление в повседневной клинической практике. По статистике, острая дисфагия зафиксирована в 30% случаев оказания неотложной помощи, а эпидемиологию хронической дисфагии сложно выразить в цифрах ввиду большого количества ее этиологических факторов [1].

Классификация дисфагии

1. По давности возникновения симптомов: острая, хроническая
2. По уровню локализации: ротоглоточная, пищеводная
3. По характеру течения: постоянная, интермиттирующая, прогрессирующая.

При анализе клинических проявлений дисфагии ключевыми моментами служат: локализация места затруднения прохождения пищи, время начала проявлений симптомов, наличие/отсутствие шейных симптомов, наличие предрасполагающих факторов риска (табл.1)

Пищеводная дисфагия – это ощущение затруднения при глотании, локализованное ретростернально или у мечевидного отростка. Среди причин можно выделить три основных группы: заболевания, протекающие с поражением слизистой оболочки пищевода; состояния, приводящие к сужению его просвета; болезни средостения и нейромышечные заболевания, поражающие гладкие мышцы пищевода и его иннервацию (табл 2).

Основная задача при анализе причин пищеводной дисфагии – исключить злокачественную неоплазию. На злокачественность процесса будут указывать следующие клинические признаки: короткий (менее 4 месяцев) анамнез заболевания, прогрессирование болезни, нарушение прохождения по

пищеводу преимущественно твердой пищи, значительная потеря массы тела [1].

Диагностика пищеводной дисфагии основывается на сочетании анализа клинических проявлений и результатов инструментальных исследований. Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием барием позволяет выявить дефекты наполнения в пищеводе и идентифицировать участки обструкции, соединительнотканые мембраны и кольца. Эндоскопическое исследование, которое проводится для исключения псевдо-ахалазии, связанной с опухолью пищевода-желудочного перехода, традиционно предшествует рентгенологическому исследованию. Особенно информативным методом, т.н. «золотым стандартом», исследования двигательной функции грудного отдела пищевода и нижнего пищевода сфинктера (НПС) на сегодняшний день является манометрия высокого разрешения [1].

Рассмотрим клинический случай

Пациентка М, 65 лет, обратилась с жалобами на затруднение при глотании твердой и жидкой пищи, регургитацию, приступообразный кашель. Из анамнеза болезни известно, что считает себя больной с 2010 года, когда впервые появились ни с чем не связанные приступы кашля 1-2 раза в 2-3 недели. При обращении за медицинской помощью в ЦРБ по месту жительства был диагностирован хронический бронхит. С 2014 г приступы кашля участились, стали еженедельными, присоединилась регургитация. После проведенного рентгеноскопического исследования пищевода была заподозрена ахалазия кардии, но рекомендации по дообследованию и терапии не были даны. В 2016 г к вышеуказанным жалобам на кашель присоединились периодические ощущения затруднения при глотании твердой и жидкой пищи, локализованные ретростерналь-

Клинические проявления ротоглоточной и пищеводной дисфагии

Ротоглоточная дисфагия (верхняя)	Пищеводная дисфагия (нижняя)
Ощущение задержки пищи выше супрастеральной вырезки	Ощущение задержки пищи ниже супрастеральной вырезки
Быстрое начало (менее 2 сек после глотка)	Медленное начало (больше 2 сек после глотка)
Характерны шейные симптомы, регургитация в носоглотку, осиплость голоса	Отсутствие характерных шейных симптомов
Группы риска: пожилой возраст, пациенты с дерматомиозитом	Группы риска: пациенты с рефлюксом, пожилой возраст (особенно мужчины)

Табл. 2

Основные причины пищеводной дисфагии [2]

Поражения слизистой оболочки пищевода, приводящие к сужению просвета	Болезни средостения, вызывающие обструкцию пищевода путем прямого сдавления	Нейромышечные заболевания, поражающие гладкие мышцы пищевода и его иннервацию
ГЭРБ	Опухоли органов, расположенных в средостении	Ахалазия
Опухоли пищевода	Инфекционные заболевания, приводящие к увеличению лимфоузлов средостения	Склеродермия
Химические / радиационные поражения	Патология сердечно-сосудистой системы (дилатация предсердий, аневризма грудной части аорты)	Состояния после оперативных вмешательств
Эзофагит (инфекционный, эозинофильный)		Другие нарушения моторики

Табл. 3

Контрольное манометрическое исследование пищевода в высоком разрешении (05.2018)

Параметры	НПС	Норма
Давление покоя	19	10-35 мм рт.ст.
Суммарное давление расслабления	13,0	< 15 мм рт.ст.
Интегральная сократимость дистального сегмента	134	450-8000 мм рт.ст.*с*см
Заключение:		Состояние после пероральной эндоскопической миотомии.

**Рис. 1. Результат рентгенологического исследования пищевода (04.2017 г) - расширение пищевода, спазмированная кардия**

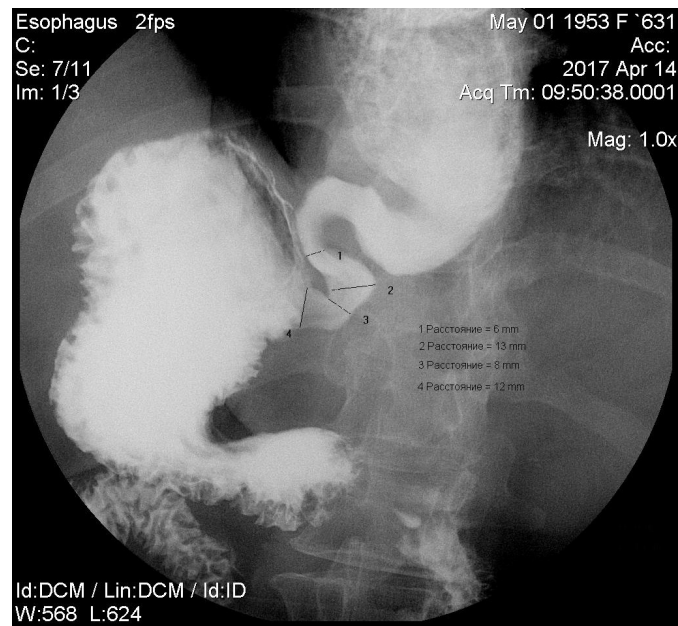


Рис. 2. Результат рентгенологического исследования пищевода (04.2017 г) - S-образный пищевод

но, а в апреле 2017 года дисфагия приобрела постоянный характер и стала доминировать среди остальных жалоб. В связи с этим пациентка была обследована в КММЦ св. Луки ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

По результатам эндоскопического исследования, была выявлена плотно сомкнутая кардия, проходимая аппаратом с сопротивлением, при осмотре в ретроверсии отмечалось плотное сдавление аппарата розеткой кардии.

Выявленные эндоскопические изменения соответствуют ахалазии кардии, но для подтверждения диагноза требуется проведение рентгенологического исследования пищевода и манометрии пищевода высокого разрешения (МВР).

Проведенное рентгенологическое исследование в КММЦ св. Луки ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» выявило пищевод, расширенный до 54 мм, содержащий натошак жидкость и остатки непереваренной пищи, стойко спазмированную кардию, задержку прохождения контраста в желудок до 20-30 сек. От кардии до нижнего пищеводного сфинктера пищевод был представлен в виде S-образно извитой, суженной трубки, протяженностью до 69 мм. Было сделано заключение в пользу ахалазии кардии 2-3 степени, S-образного пищевода (рисунок 1, 2).

По данным МВР, проведенной на кафедре терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), было выявлено повышенное давление покоя в НПС, асинхронное раскрытие НПС в ответ на влажный глоток, отсутствие раскрытия НПС при большинстве глотков (в 8 из 10). Согласно Чикагской классификации третьего пересмотра, было диагностировано расстройство моторики с нарушением проходимости пищеводно-желудочного соединения при неполном расслаблении НПС – ахалазия кардии II типа (рисун

ок 3).

После установления диагноза и уточнения типа ахалазии пациентка была направлена в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логина в отделение гепатобилиарной хирургии, где 28.02.18 г. была проведена операция – пероральная эндоскопическая миотомия (ПОЭМ), заключающаяся в формировании тоннеля в подслизистом слое пищевода на расстоянии 28-33 см от резцов с последующей миотомией циркулярных волокон мышечного слоя пищевода, кардии и кардиального отдела желудка.

При контрольном рентгенологическом исследовании пищевода в мае 2018 г в КММЦ св. Луки ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» было выявлено, что пищевод свободно проходим до кардиального отдела включительно, задержки контрастных масс в пищеводе нет (рисунок 4). Основные показатели контрольного манометрического исследования не превышали нормальных значений (табл. 3).

В июле 2019 г пациентка отметила возобновление дисфагии, при рентгеноскопическом исследовании пищевода было выявлено расширение пищевода до 64 мм (лежа), длительные (20-40 сек.) задержки контраста на уровне границы кардиального жома, в нижней трети сегмент пищевода протяженностью до 34 мм S-образно деформирован, циркулярно сужен (рисунок 5).

Основные показатели МВР превышали нормальные значения: давление покоя – 39,0, суммарное давление расслабления – 31,0, интегральная сократимость дистального сегмента – 103 (рисунок 6).

Ахалазия кардии – идиопатическое нервно-мышечное заболевание, проявляющееся функциональным нарушением проходимости кардии вследствие дискоординации между глотком, рефлексорным раскрытием нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и двигательной и тонической активностью гладкой мускулатуры пищевода.

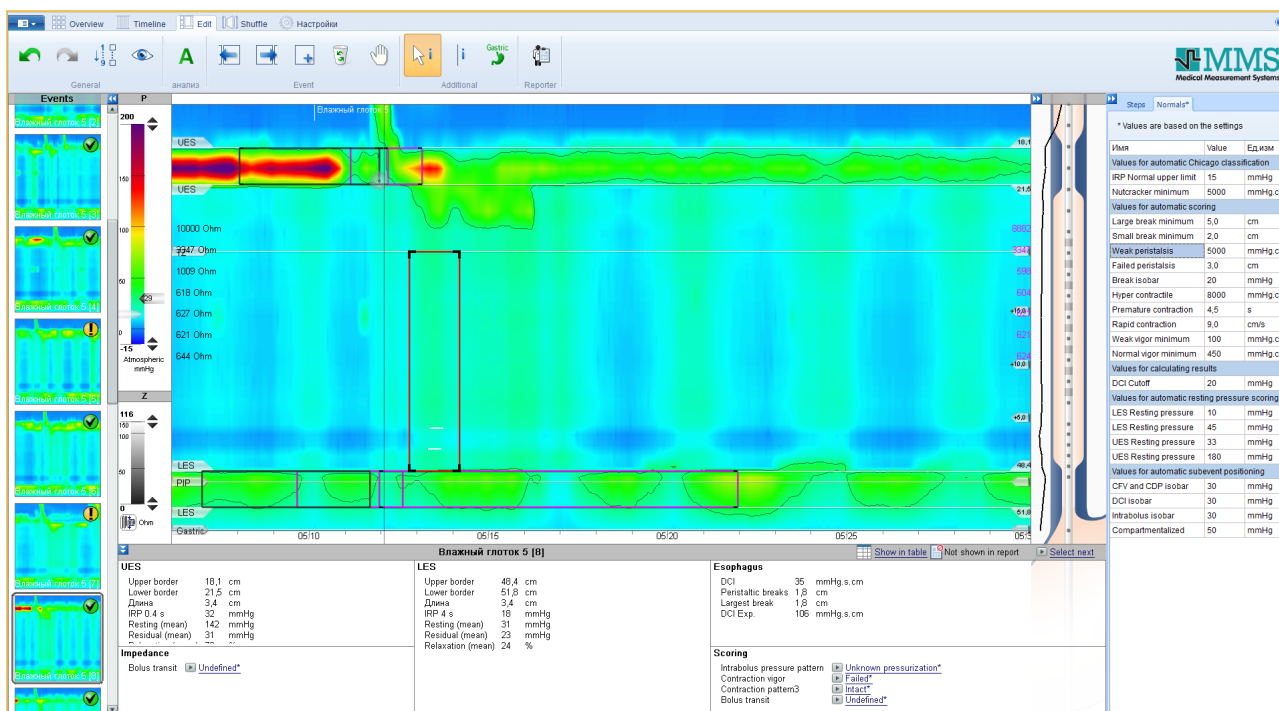


Рис. 3. Результат манометрического исследования пищевода в высоком разрешении (04.2017 г.) – ахалазия кардии II типа



Рис. 4. Результат контрольного рентгенологического исследования пищевода после проведенной ПОЭМ (04.2018)

**Код по МКБ 10 К.22.0 Ахалазия кардиальной ча-
сти.**

Распространенность ахалазии кардии составляет 10 на 100 тыс. населения, заболеваемость – 1 на 100 тыс. населения в год. Среди причин дисфагии ахалазия кардии занимает третье место после рака и ожоговой стриктуры пищевода [3].

Существует несколько этиологических гипотез ахалазии: генетическая, инфекционная и аутоиммунная. Было выявлено, что у пациентов с ахалази-

ей присутствует полиморфизм гена рецептора ва-
зоактивного интестинального пептида (VIPR1) [4].
Риск развития аутоиммунных заболеваний у паци-
ентов с ахалазией значительно выше, чем в общей
популяции (сахарного диабета – в 5,4 раза, гипотире-
оза – в 8,5 раза, синдрома Шегрена – в 37 раз, систем-
ной красной волчанки – в 43 раз) [5].

На сегодняшний день наиболее точной моделью, описывающей патогенез развития ахалазии, является гипотеза о вирус-индуцированном ауто-

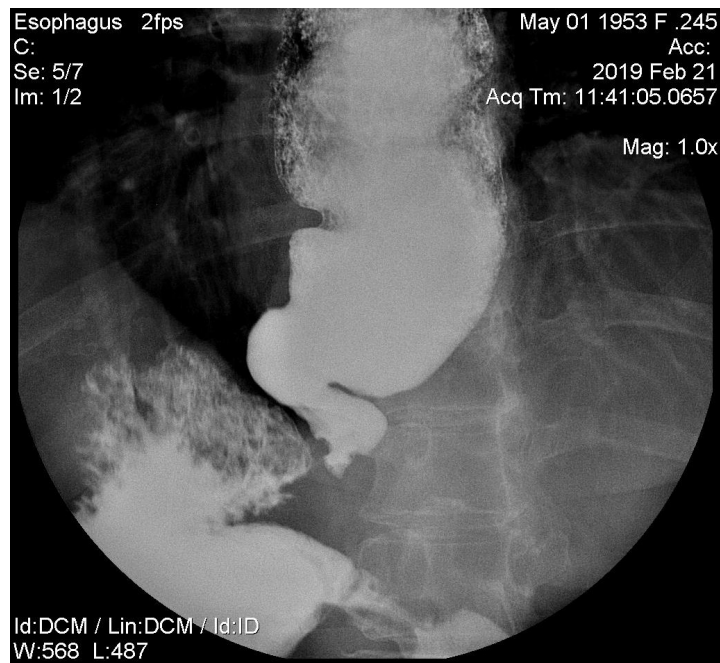


Рис. 5. Результат рентгенологического исследования пищевода после рецидива заболевания – расширение пищевода, задержка прохождения контраста

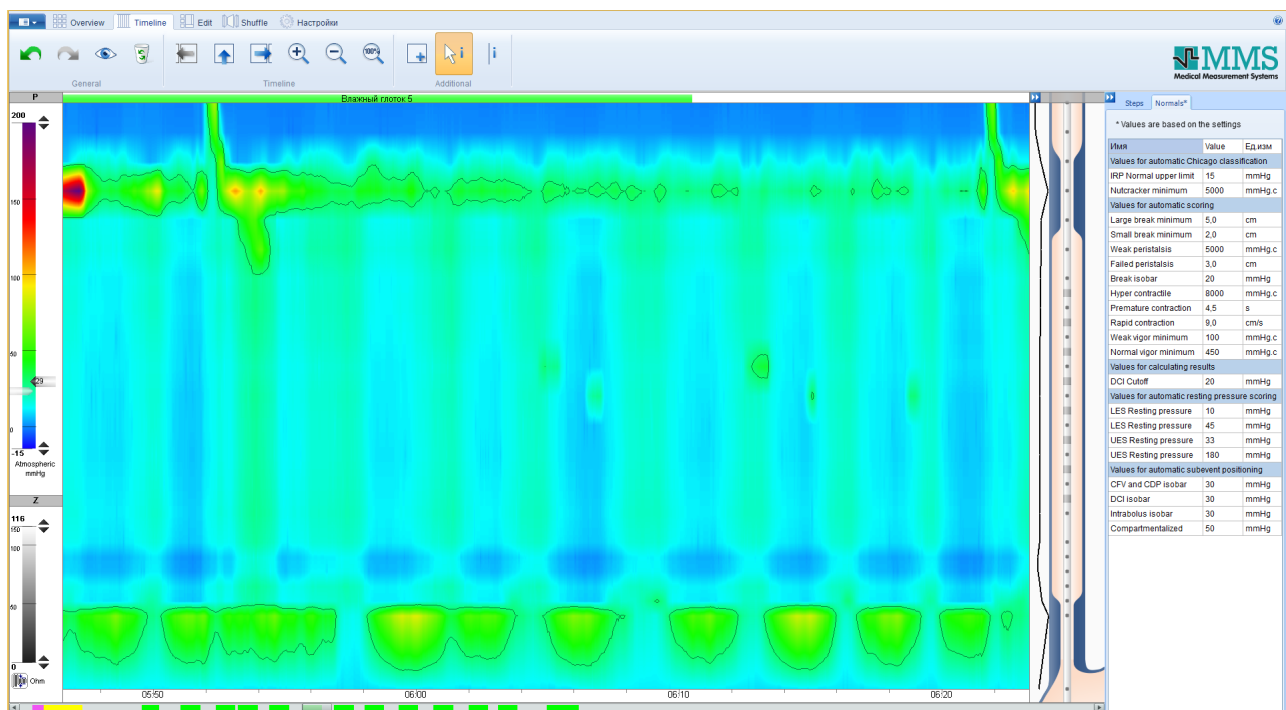


Рис. 6. Результат манометрического исследования пищевода в высоком разрешении - ахалазия кардии II типа

иммунно-опосредованном ганглионите. Согласно ей, вирусы (кори, простого герпеса I типа) выступают в виде антигенов, стимулируя определенные локусы главного комплекса гистосовместимости: HLA DQA1*0103 или HLA DQB1*0603, что приводит к продукции Т-клетками цитотоксических аутоиммунных антител. Циркулирующие иммунные ком-

плексы поражают нервные ганглии, приводя к ганглиониту, что, в свою очередь, приводит к гибели миентеральных нейронов, миентеральному плекситу. Вследствие иммуноопосредованного воспаления миентеральные нейроны замещаются соединительной тканью, что приводит к фиброзу ганглия и поражению нижнего пищевого сфинктера [6].

Клинические проявления

Наиболее часто встречающимся симптомом ахалазии является дисфагия, которая отмечается практически в 100% случаев, изжога и регургитация встречаются в 40 и 70% случаев, соответственно, а кашель – приблизительно в 35% случаев [7]. Иногда респираторные симптомы, такие как кашель, аспирация, осиплость голоса и боль в горле, доминируют в течение длительного времени, что затрудняет диагностику и ухудшает прогноз в связи с несвоевременно начатой терапией.

Методы лечения ахалазии

К методам неоперативного лечения ахалазии кардии относятся применение лекарственных средств, приводящих к релаксации нижнего пищеводного сфинктера (ингибиторы кальциевых каналов, нитраты, миотропные спазмолитики), эндоскопические инъекции ботулинического токсина, а также баллонная дилатация кардии [8]. К сожалению, перечисленные методы не дают стойкого функционального результата, а проведение баллонной дилатации, которая в ряде случаев обеспечивает ремиссию на 1-2 года, связано с повышенным риском неконтролируемой перфорации стенки пищевода в 1,6% случаев [9].

Эволюцию хирургического лечения ахалазии можно представить в следующем порядке: в 1913 г. Эрнстом Геллером впервые было выполнено рассечение циркулярных мышц нижнего пищеводного сфинктера – эзофагокардиомиотомия – через абдоминальный доступ. В 1991 г. была выполнена первая лапароскопическая эзофагокардиомиотомия, а в 2007 г. была разработана методика эндоскопической миотомии из подслизистого доступа. В 2008 г. впервые была применена пероральная эндоскопическая миотомия.

В представленном клиническом случае был установлен рецидив ахалазии после проведенной пероральной эндоскопической миотомии. На сегодняшний день пациентка готовится к лапароскопической эзофагокардиомиотомии по Геллеру.

Негативными предикторами ПОЭМ у больных ахалазией являются выраженная дисфагия до операции, III тип ахалазии, выраженная дилатация пищевода (S1-S2 тип), неэффективность ранее проведенной терапии (баллонная дилатация, использование ботулотоксина тип А) [9].

Таким образом, можно сделать заключение, что «золотым стандартом» обследования пациентов при подозрении на ахалазию кардии является МВР,

которая позволяет уточнить подтип ахалазии, а также осуществить контроль эффективности выполнения хирургического вмешательства. При выборе тактики хирургического лечения необходимо также учитывать предикторы эффективности терапии.

Литература

1. Пивакин В.Т. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктал 2015; №5 С 84-93
2. Louis WC, Liu et al. Clinical Practice Guidelines for the Assessment of Uninvestigated Esophageal Dysphagia // Journal of the Canadian Association of Gastroenterology, 2018, Vol. 1, No. 1
3. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Jun; 33(11): 10.1111/j.1365-2036
4. Paladini F. et al. Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. Neurogastroenterol Motil 2009; 21:597-60
5. Booy J.D., Takata J., Tomlinson G., Urbach D.R. The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. Dis Esophagus 2012; 25(3):209-13
6. Gny E Boeckxstaens, Giovanni Zaninotto, Joel E Richter Achalasia // Lancet 2014; 383: 83–93 Vol 383 January 4, 2014 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60651-0
7. Herzig MJ, Tutuian R. Focal achalasia – case report and review of the literature. Clujul Med. 2018;91(1):120–128. doi:10.15386/cjm
8. Фёдоров Е.А., Пиноу Х., Шаповальянц С.Г. и соавт. Пероральная эндоскопическая миотомия при ахалазии кардии – первый отечественный опыт. XVI Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Сборник тезисов под редакцией проф. Ю.П. Галлингефа, М., 2012: 215-217
9. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P et al. Very late results of esophagomyotomy for patients with achalasia: clinical, endoscopic, histologic, manometric, and acid reflux studies in 67 patients for a mean followup of 190 months. Ann Surg, 2006. 243: 196–203
10. Atlas of Digestive Endoscopic Resection, 2014

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. Рекомендуется вставить в текст статьи ссылки, указывающие на желаемые места привязки иллюстраций к тексту, а сами рисунки предоставлять в виде отдельных файлов.

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

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция КТЖ