

ISSN 2307-5236

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

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Ж
Т
Ж

№4 / 2019 год / www.crimtj.ru

Crimean Journal
of Internal Diseases

№4

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.

№4, 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 11.12.2019 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

#4, 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

- Диагностика целиакии в свете новых рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD).....5
И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, Т.А. Цапак, В.В. Кривой
- Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....14
И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.С. Работягова
- Диагностика, врачебная тактика, скрининг и наблюдение при пищеводе Барретта.....23
И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.В. Максимова, Е.О. Шелихова

Мировые новости

- Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий: модификация липидов с целью снижения кардиоваскулярного риска.....32
О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

В помощь практическому врачу

- Психодиагностика в хирургической стоматологии38
А.А. Джерелей, И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, С.М. Горобец
- Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: в чём связь?.....43
О.Н. Крючкова, О.В. Котолупова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова, Э.Ю. Турна
- Дерматологические проявления инфекции *Helicobacter pylori*.....47
Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская, Е.И. Григоренко, Ю.А. Мошко, Г. Шахбазиди
- Медицинские профилактические осмотры: современное состояние проблемы.....53
Н.В. Жукова, Ю.А. Лутай, В.В. Килесса, Е.А. Костюкова, М.Г. Шкадова, Е.В. Максимова
- Новые оральные антикоагулянты как эффективная и безопасная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.....59
Е.А. Захарьян, В.И. Садовой, С.Р. Зекрияева, О.В. Солдатова

Оригинальные исследования

- Влияние дозированной физической нагрузки на показатели суточного мониторингирования артериального давления у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких64
М.А. Бубнова, О.Н. Крючкова, Т.В. Кучеренко
- Терренкуры как важная составляющая санаторно-курортного лечения больных с коморбидными состояниями в условиях южного берега Крыма69
А.Г. Кузьмин, С.А. Косарев, А.А. Щепочкин, О.Н. Крючкова, М.А. Бубнова
- Дополнительные маркеры патологического бивентрикулярного ремоделирования у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью75
А.Г. Кузьмин, О.Н. Крючкова, М.А. Бубнова, О.В. Кузьмина

Contents

Lectures and Reviews

Diagnosis of celiac disease in the light of new recommendations of European Society for the Study of Celiac Disease (ESSCD).....	5
<i>I.A. Iskova, I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, V.V. Kryvy</i>	
Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease	14
<i>I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivy, Rabotyagova Yu.S.</i>	
Diagnosis, management, screening and surveillance of Barrett's esophagus.....	23
<i>I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.V. Maksimova, E.O. Shelikhova</i>	

World News

Recommendations of the European association of cardiologists and the European association of atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia: lipid modification to reduce cardiovascular risk.....	32
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova</i>	

To help the practitioner

Psychodiagnostics in surgical dentistry	38
<i>A.A. Dzhereley, I.G. Romanenko, D.Y. Kryuchkov, S.M. Gorobets</i>	
Hypertension and obstructive sleep apnea: what is the relationship?	43
<i>O.N. Kryuchkova, O.V. Kotolupova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.A. Kostyukova, E.U. Turna</i>	
Dermatological manifestations of Helicobacter pylori infection	47
<i>E.V. Maksimova, I.L. Kliaritskaia, E.I. Grigorenko, Y.A. Moshko, G. Shakhbazidi</i>	
Medical preventive examinations: current state of the problem	53
<i>N.V. Zhukova, Yu.A. Lutai, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova, M.G. Shkadova, E.V. Maksimova</i>	
New oral anticoagulants as effective and safe prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation patients.....	59
<i>E.A. Zaharyan, V.I. Sadovoy, S.R. Zekriyaeva, O.V. Soldatova</i>	

Original articles

The effect of dosed physical activity on daily blood pressure monitoring in patients with a combination of hypertension and chronic obstructive pulmonary disease.	64
<i>M.A. Bubnova, O.N. Kryuchkova, T.V. Kucherenko</i>	
Terrenkures as an important component of sanatorium-resort treatment of patients with comorbid states in the conditions of the south Crimea coast.....	69
<i>A.G. Kuzmin, S.A. Kosarev, A.A. Shchepochkin, O.N. Kryuchkova, M.A. Bubnova</i>	
Additional markers of pathological biventricular remodeling in patients with cardiorespiratory comorbidity.....	75
<i>A.G. Kuzmin, O.N. Kryuchkova, M.A. Bubnova, O.V. Kuzmina</i>	

Диагностика целиакии в свете новых рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD)

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

Diagnosis of celiac disease in the light of new recommendations of European Society for the Study of Celiac Disease (ESsCD)

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

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

Ключевые слова: целиакия, серологические тесты, эндоскопическое исследование, морфологическое исследование

Резюме

Диагностика целиакии в свете новых рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD)

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

В статье изложены рекомендации по диагностике пациентов с глютеновой энтеропатией Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD). За последние годы зафиксировано значительное увеличение распространенности целиакии в популяции, а за последние десять лет возросло количество диагностированных случаев заболевания. Целиакия – это аутоиммунное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных лиц. Иммунологический ответ запускается при приеме внутрь глютена – белка, который присутствует в пшенице, ржи и ячмене. Целиакия может манифестировать как типичными симптомами (диарея, стеаторея, потеря веса, вздутие живота, метеоризм, боль в животе), так и внекишечными проявлениями (железодефицитная анемия, заболевание костей, кожные заболевания и др.). Первым этапом диагностики является серологическое тестирование. Существует ряд серологических маркеров, используемых в диагностике целиакии (антиглиадиновые антитела, антитела к эндомизину, антитела к тканевой трансаминазе, антитела к дезаминированным пептидам глиадина). Необходимо помнить, что ни один серологический

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

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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

маркер не обладает идеальной чувствительностью и специфичностью. Диагноз подтверждается биопсией тонкого кишечника. Все исследования должны проводиться на глютенсодержащей диете. В некоторых случаях рекомендуется проводить эндоскопическое исследование и биопсию тонкого кишечника даже при отрицательном результате серологического исследования. Следует помнить, что морфологическое исследование тонкой кишки должно проводиться в биоптатах, содержащих от трех до четырех последовательных блоков ворсинка-крипта, должно быть подсчитано количество межэпителиальных лимфоцитов и проведено иммуногистохимическое исследование в сомнительных случаях. У пациентов должны быть исключены ряд заболеваний, вызывающих атрофию ворсин и, соответственно, приводящих к гистологической мимикрии.

Ключевые слова: целиакия, серологические тесты, эндоскопическое исследование, морфологическое исследование

Abstract

Diagnosis of celiac disease in the light of new recommendations of European Society for the Study of Celiac Disease (ESsCD)

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

The article provides recommendations for the diagnosis of patients with celiac enteropathy of the European Society for the Study of Celiac Disease (ESsCD). In recent years, a significant increase in the prevalence of celiac disease in the population has been recorded, and over the past ten years, the number of diagnosed cases of the disease has increased. Celiac disease is an autoimmune disease that develops in genetically predisposed individuals. The immunological response is triggered by ingestion of gluten, a protein that is present in wheat, rye and barley. Celiac disease can manifest as typical symptoms (diarrhea, steatorrhea, weight loss, bloating, flatulence, abdominal pain), and extraintestinal manifestations (iron deficiency anemia, bone disease, skin diseases, etc.). The first step in the diagnosis is serological testing. There are a number of serological markers used in the diagnosis of celiac disease (anti-gliadin antibodies, endomysium antibodies, tissue transglutaminase antibodies, deamidated gliadin peptides antibodies). It must be remembered that not a single serological marker has perfect sensitivity and specificity. The diagnosis is confirmed by a small intestine biopsy. All examinations should be conducted on a gluten-free diet. In some cases, it is recommended to carry out endoscopy and biopsy of the small intestine even with a negative result of serological examination. It should be remembered that the histopathology of the small intestine should be carried out in biopsy specimens containing from three to four consecutive villus-crypt blocks, the number of interepithelial lymphocytes should be calculated, and immunohistochemical studies should be carried out in doubtful cases. Patients should be excluded a number of diseases that cause villous atrophy and, accordingly, can lead to histological mimicry.

Keywords: celiac disease, serological tests, endoscopy, histopathology

Целиакия была и остается мало диагностированным заболеванием во всем мире со множеством масок. Прием глютена связан с целым рядом клинических расстройств, которые в совокупности называются глютен-ассоциированными заболеваниями и которые постепенно превратились в эпидемиологически значимое явление. Помимо целиакии, в данную категорию входят герпетиформный дерматит и такие расстройства, как глютен-чувствительная атаксия и нецелиакийная чувствительность к глютену. Целиакия – это хроническое, мультиорганное аутоиммунное заболевание, которое поражает тонкую кишку у генетически предрасположенных людей и вызвано употреблением глютена. Традиционно у пациентов с целиакией клиническая картина представлена синдромом мальабсорбции с преобладанием диареи, стеатореи, потерей веса. Однако целиакия может проявляться широким спектром симптомов и признаков, включая анемию, неясные абдоминальные симптомы (часто сходные с синдромом раздраженного кишечника (СРК)), рефлюкс-эзофагит, эозинофильный эзофагит, невропатию, атаксию, депрессию, низкий

рост, остеопению и остеопороз, необъяснимый печеночный трансаминалит, неблагоприятные исходы беременности и даже лимфому В. В настоящее время активное выявление случаев заболевания (серологическое тестирование у пациентов с симптомами или состояниями, ассоциированными с целиакией) является предпочтительной стратегией для увеличения выявления целиакии. На сегодняшний день не существует единого мнения относительно того, какие симптомы, лабораторные данные и/или сопутствующие заболевания требуют тестирования на наличие целиакии.

На сегодняшний день рекомендуется проводить тестирование на наличие целиакии следующим категориям пациентов:

Пациентам с отрицательной серологией, имеющим следующие симптомы и синдромы, должна быть проведена эндоскопия и дуоденальная биопсия:

- хроническая диарея

- диарея с признаками мальабсорбции, особенно с потерей веса
- железодефицитная анемия при отсутствии других причин
- гастроинтестинальные симптомы с семейным анамнезом целиакии
- гастроинтестинальные симптомы у пациентов с аутоиммунными заболеваниями или дефицитом IgA
- задержка роста у детей
- герпетиформный дерматит, подтвержденный биопсией кожи
- атрофия ворсин кишечника на видеокапсульной эндоскопии

Пациентам с позитивной серологией, имеющим следующие симптомы и синдромы, должна быть проведена эндоскопия и дуоденальная биопсия:

- СРК
- необъяснимое повышение печеночных трансаминаз
- хронические гастроинтестинальные симптомы без семейного анамнеза целиакии или наличие в анамнезе аутоиммунного заболевания
- микроскопический колит
- тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса
- остеопения/остеопороз
- необъяснимая атаксия или периферическая невропатия
- рецидивирующие афтозные язвы/дефекты зубной эмали
- бесплодие, повторный выкидыш, поздняя менархе, ранняя менопауза
- синдром хронической усталости
- острый или хронический панкреатит после исключения других известных причин
- эпилепсия; головные боли, включая мигрени; расстройства настроения; или синдром дефицита внимания / когнитивные нарушения
- гипоспленизм или функциональная аспления
- псориаз или другие поражения кожи, кроме герпетиформного дерматита
- синдром Дауна или Тернера
- легочный гемосидероз
- IgA нефропатия

Серологическое исследование

1. IgA-антигладдиновые антитела (IgA-AGA).

IgA-AGA использовались в течение нескольких десятилетий и являются достаточно точными в том случае (чувствительность 85% и специфичность 90%), когда существует высокая вероятность выявления целиакии перед тестированием, но довольно плохо работают в общей популяции [1, 2]. В настоящее время тестирование AGA заменено более точными серологическими анализами в основном из-за

плохой специфичности.

2. Антитела к тканевой трансглутаминазе (анти-TG2) и эндомиозию (EMA).

Именно с появлением аутоантител к ретикулину, затем EMA и, наконец, антител к TG2, было разработано по-настоящему глютен-специфичное тестирование. Выявление TG2 в качестве антигена-мишени для антител IgA-EMA стало крупным прорывом в диагностике целиакии. Чувствительность, а также специфичность анти-TG2 для нелеченых пациентов с целиакией составляет около 95% [3]. Чем выше титр анти-TG2, тем выше вероятность настоящего положительного результата. Тестирование проводится с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) и, реже, – радиоиммунного анализа (RIA). Методика ELISA-TG2 продемонстрировала более высокую чувствительность и специфичность при более низкой стоимости и большей продуктивности, чем RIA. Хотя рабочие характеристики методик различаются, в целом тестирование на наличие анти-TG2 является надежным и недорогим. По этим причинам ELISA-TG2 стала наиболее распространенным тестом для диагностики и мониторинга целиакии. Тест на анти-TG2 является наиболее чувствительным тестом, тогда как IgA-EMA является наиболее специфичным тестом. Поэтому первый шаг серологического тестирования заключается именно в определении анти-TG2. IgA-EMA может использоваться в качестве подтверждающего теста, особенно когда TG2 имеет низкий титр (< 2 норм выше верхнего нормального предела), хотя таким пациентам обычно показана биопсия [4].

3. Дезаминированные пептиды глиадина (IgA и IgG DGP).

Дезаминированные пептиды глиадина связываются с высокой аффинностью с HLA-DQ2 или DQ8 на антиген-презентирующих клетках, вызывая воспалительный ответ Т-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки пациентов с целиакией [5]. Тестирование с помощью антител DGP более специфично, чем тестирование с помощью антител к нативному глютену [6]. В зависимости от изученных популяций, антитела к IgA-DGP могут быть почти такими же чувствительными и специфичными, как и антитела к IgA-TG2. Примечательно, что изолированная позитивность к IgA- и / или IgG-DGP у пациентов с низким риском развития целиакии, является предиктором заболевания только в 15% случаев, в остальных случаях – является ложноположительным результатом [7]. Антитела к IgG-DGP и антитела к IgG-TG2 считаются лучшим инструментом для выявления целиакии у пациентов с селективным IgA-дефицитом.

4. Дефицит IgA

Дефицит общего IgA встречается у 2-3% пациентов с целиакией [8]. Уровень общего IgA необходимо

измерять одновременно с серологическим тестированием, для того чтобы определить, является ли он достаточным. Включение в тестирование IgG в серологической панели будет следующим шагом в случае документированного дефицита IgA. В этом случае антитела к IgG-DGPs и/или антитела к IgG-TG2 будут тестом выбора. Кроме того, при обнаружении дефицита IgA, необходимо выяснить этиологический фактор, который мог вызвать атрофию ворсин тонкого кишечника, например, лямблиоз, синдром избыточного бактериального роста или общий вариабельный иммунодефицит [9].

Ни один тест, используемый для диагностики целиакии, не обладает идеальной чувствительностью или специфичностью. Таким образом, отдельные тесты могут быть объединены в коммерчески доступных панелях. Такая стратегия может повысить чувствительность, в случае если какой-либо один позитивный тест будет рассматриваться как общий положительный результат [10]. Имеются убедительные доказательства того, что и IgA-TG2, и IgA-ЕМА связаны с высокой (> 95%) чувствительностью и специфичностью. Антитела к глиадину или его дезамидированным продуктам, а также анти-TG2, зависят от поступления в пищу глютена. Снижение или полная элиминация пищевого глютена приводит к снижению уровня антиглиадиновых антител и антител к TG2. Слабоположительный титр антител может стать отрицательным в течение нескольких недель строгой приверженности антиглиадиновой диете. После 6-12 месяцев применения антиглиадиновой диеты, у 80% субъектов будет отрицательный результат по серологии. К 5 годам строгой диеты более, чем у 90% пациентов будут отрицательные серологические тесты.

5. Экспресс-диагностика (Point-of-care tests – РОСТ)

На сегодняшний день разработаны несколько РОСТ для диагностики целиакии. Результаты исследований ценности РОСТ для взрослых до сих пор противоречивы, и поэтому данные тесты еще не получили широкого распространения. Субъективный характер интерпретации РОСТ, возможно, способствует таким результатам. Возможно широкомасштабные исследования РОСТ, в том числе и в когортах населения с низкой распространенностью целиакии, подтвердили бы диагностическую ценность тестов экспресс-диагностики.

Рекомендации экспертов:

Кто должен быть протестирован на наличие целиакии?

Взрослые пациенты с симптомами, признаками или лабораторными данными, свидетельствующими о наличии синдрома мальабсорбции (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Бессимптомные члены семьи первой степени родства пациентов, страдающих целиакией. По воз-

можности в качестве диагностики первой линии может быть рекомендовано HLA-генотипирование. При отрицательном результате дальнейшая диагностика не требуется (условная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Пациенты с необъяснимым повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Пациенты с сахарным диабетом 1 типа (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Роль серологических тестов в диагностике целиакии.

Антитела к IgA-TG2 являются единственным предпочтительным тестом для выявления целиакии в любом возрасте (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Диагностику уровня общего IgA необходимо проводить одновременно с серологическим тестированием, для оценки достаточности уровня иммуноглобулина (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Серологическую диагностику и последующее наблюдение у пациентов с селективным дефицитом общего IgA следует проводить на основе антител к IgG (IgG-DGPs или IgG-TG2) (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Серологическая диагностика должна проводиться, когда пациенты находятся на глютеносодержащей диете (сильная рекомендация, высокий уровень доказательства).

Антиглиадиновые антитела не рекомендуются для первичного скрининга целиакии (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

6. Серологическое тестирование слюны и кала

Серологические тесты на выявление антител к TG2 в слюне находятся в стадии активного изучения. Есть несколько исследований, в которых показана возможность создания простого, неинвазивного, недорогого и высокочувствительного скрининг-теста с использованием слюны у детей с подозрением на целиакию [11]. Хотя эти результаты обнадеживают, до сих пор недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать данные тесты к широкому использованию. Чувствительность фекальных IgA-антител к TG2 составляет всего 10%, что, естественно, не подходит для скрининга целиакии в широкой популяции [12].

Эндоскопическое и морфологическое исследование

1. Эндоскопические данные и биопсия

Эндоскопические особенности целиакии хорошо описаны в литературе, включая трещины слизистой оболочки, нодулярную слизистую оболочку (мозаицизм), атрофию слизистой оболочки с видимыми сосудами подслизистого слоя, а также исчезновение

или уплощение циркулярных складок двенадцатиперстной кишки (складок Керкринга). Для диагностики целиакии данные эндоскопические признаки высоко специфичны и высоко чувствительны. В связи с тем, что у трети вновь диагностированных случаев целиакии эндоскопическая картина полностью нормальная, при наличии подозрения на данное заболевание, биопсия должна проводиться даже при нормальной эндоскопической картине двенадцатиперстной кишки. Результаты морфологического исследования у одного пациента могут быть неоднородными, поскольку степень поражения слизистой оболочки может отличаться по тяжести на разных участках двенадцатиперстной кишки [13]. Поэтому очень важно брать не менее четырех биопсий из двенадцатиперстной кишки, если пациент находится в группе риска. Взятие биопсии из луковицы двенадцатиперстной кишки может повысить диагностическую ценность метода. Кроме того, есть несколько исследований, в которых сообщается об ультракороткой целиакии, где энтеропатия может быть ограничена только луковицей двенадцатиперстной кишки, с легким клиническим фенотипом и незначительным нутритивным дефицитом [14]. На сегодняшний день появилось много данных для того, чтобы рекомендовать получать только один образец биопсии при каждом проходе щипцов. Данная методика позволяет улучшать ориентацию биопсийных образцов и фиксирует более выраженную атрофию ворсинок по сравнению с методом «double bite». Кроме того, в образцах, полученных с помощью метода «double bite», чаще всего архитектура ворсин повреждается [15].

2. Гистопатология

Диагноз целиакии основывается на сочетании клинических, серологических и гистопатологических данных. Из-за изменяющейся картины болезни и наличия многих потенциальных гистопатологических имитаторов, связь между патологией и гастроэнтерологами важна для правильной интерпретации образцов биопсии тонкой кишки. Основываясь на динамическом паттерне развития целиакии и на частом обнаружении случаев целиакии с легкими повреждениями, Marsh предложил систему стадирования гистологических изменений. Впоследствии Rostami и позже Oberhuber предложили стандартизированную классификацию, основанную на классификации Marsh, в которой стадия 3 была разделена на 3A, 3B и 3C, характеризующиеся легким укорочением ворсин, выраженным укорочением ворсин и полным исчезновением ворсин (голая слизистая), соответственно [16, 17]. В настоящее время модифицированная классификация Marsh используется большинством патологов как для диагностики, так и для оценки регрессии поражений после назначения аглютеновой диеты, хотя сам Marsh выступал против подклассификации поражений типа Marsh 3. Позднее Corazza и Villanacci предложили более простую версию системы оценок

в надежде свести к минимуму разногласия между патологами и облегчить сравнение серии биопсий.

Существуют и другие методы, так называемая количественная гистология, целью которой является обеспечение объективных показателей гистологических изменений [18]. Существуют алгоритмы, предлагаемые для предоставления стандартизированной, объективной и количественной системы оценки гистологических данных для использования в клинической и исследовательской практике. Данные методы требуют дальнейшей доработки, и в настоящее время они отнимают значительно больше времени по сравнению с доступной полуколичественной или субъективной гистологией. Точная рекомендация по использованию этих методов в настоящее время экспертами пока не может быть дана.

Морфологическое исследование тонкой кишки должно проводиться в биоптатах, содержащих от трех до четырех последовательных блоков ворсинка-крипта, визуализированных полностью и расположенных параллельно друг другу.

Нормальное соотношение высоты ворсинки к глубине крипты колеблется от 3:1 до 5:1 в дистальных отделах тонкой кишки, а соотношение 2:1 является нормальным для луковицы двенадцатиперстной кишки. Обычно межэпителиальные лимфоциты (МЭЛ) расположены на латеральной поверхности ворсинок, уменьшаясь в количестве от основания ворсинки к верхушке, так называемая картина декрешендо. В биопсиях пациентов с целиакией, имеющих нормальную архитектуру ворсинок и крипт, этот паттерн отсутствует из-за увеличения плотности лимфоцитов в проксимальной части ворсин, и особенно на верхушках, что приводит к равномерному распределению МЭЛ по длине ворсинки или инверсии нормального рисунка. Наличие диффузной и равномерной инфильтрации МЭЛ является наиболее чувствительной, но все еще неспецифической особенностью целиакии. Соотношение 25 МЭЛ на 100 эпителиальных клеток говорит об определенном увеличении количества МЭЛ. Иммуногистохимия с помощью меченых CD3-лимфоцитов помогает в диагностике характера распределения МЭЛ. Подсчет МЭЛ с помощью иммуногистохимического окрашивания CD3 или без него целесообразен в случаях с очаговым или умеренным увеличением количества МЭЛ.

Микроскопическое исследование биоптатов тонкой кишки должно проводиться последовательно, обеспечивая осмотр и оценку не только слизистой оболочки и подслизистого слоя (при наличии), но и межворсинчатого пространства, для выявления адгерентных или свободноплавающих инфекционных микроорганизмов, таких как лямблии и пр.

В гистологическом исследовании должно быть четко указано:

1. Количество биоптатов (включая луковицу двенадцатиперстной кишки) и их ориентацию.

2. Архитектурные особенности (нормальная архитектура, частичная, субтотальная или тотальная атрофия ворсин). Наличие гиперплазии крипт, соотношение высота ворсинки: глубина крипты и субэпителиального коллагена.

3. Описание lamina propria: при целиакии наблюдается инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами, а иногда и нейтрофилами. Криптит и абсцессы крипты должны указывать на другую патологию. Отсутствие плазматических клеток предполагает наличие общего переменного иммунодефицита.

4. Наличие желез Бруннера.

5. Процент МЭЛ (использование иммуногистохимии CD3 в сомнительных случаях).

6. В отчете должно быть сделано заключение, изложенное в соответствии с модифицированной классификацией Marsh.

Лимфоцитарный дуоденит (Marsh-1) присутствует у 3,8% населения с отрицательной серологией [19]. В популяции с лимфоцитарным дуоденитом только у 16% верифицирована целиакия. Аналогичным образом, кроме целиакии, причиной атрофии ворсин двенадцатиперстной кишки могут быть и другие заболевания (табл.1).

Инфекция *Helicobacter pylori* часто ассоциируется с гистологической картиной Marsh-1, и ее эрадикация может привести к нормализации количества МЭЛ в двенадцатиперстной кишке. При подозрении на *H. pylori* необходима сопутствующая биопсия желудка или проведение серологического исследования.

3. Корреляция поражения слизистой оболочки с серологическими данными

Доказано, что степень поражения слизистой коррелирует с наличием и титрами как анти-TG2, так и ЕМА. Исследования показали, что серопозитивность по ЕМА коррелирует с более тяжелой атрофией вор-

син, но не с наличием желудочно-кишечных симптомов или клинической картины болезни [20]. Другие исследования показали, что уровни анти-TG2 в 100 единиц или выше встречаются исключительно у взрослых и детей с тяжелой степенью атрофии ворсин. Нормализация архитектуры слизистой двенадцатиперстной кишки может быть переменной и может занять от 6 до 24 месяцев от начала аглютеновой диеты; восстановление слизистой оболочки у некоторых взрослых может занять и более длительный период. Исследования показали, что соблюдение строгой аглютеновой диеты более 1 года приводит к клинической и гистологической ремиссии, но у 50–70% пациентов может сохраняться повышенное количество МЭЛ [21]. Нормализация уровня анти-TG2 при последующем наблюдении не может прогнозировать восстановление слизистой оболочки тонкой кишки.

Рекомендации экспертов

При наличии подозрения на наличие целиакии необходимо обязательно брать биопсию, даже если эндоскопический вид двенадцатиперстной кишки нормальный (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Биопсия двенадцатиперстной кишки является важным компонентом диагностики для взрослых с подозрением на целиакию и рекомендуется для подтверждения диагноза (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Для подтверждения диагноза целиакии рекомендовано взятие многократных биопсий из двенадцатиперстной кишки (по крайней мере, четыре из нисходящего отдела) (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Диагностическую ценность метода повышает взятие двух биопсий из луковицы двенадцатиперстной кишки (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Табл. 1

Причины гистологической мимикрии у серонегативных пациентов

Нормальная архитектура ворсин и увеличение МЭЛ	Атрофия ворсин ± увеличение МЭЛ
Пищевая гиперчувствительность (коровье молоко, соя, рыба, яйца и т. Д.)	Инфекции (тропическая спру, лямблиоз, болезнь Уиппла, <i>Mycobacterium avium</i> -комплекс, ВИЧ-ассоциированная энтеропатия)
Язвенная болезнь	Коллагеновая спру
<i>Helicobacter pylori</i> -ассоциированный гастродуоденит	Аутоиммунная энтеропатия
Препараты (НПВП, ингибиторы протонной помпы)	Общий переменный иммунодефицит
Инфекции (например, вирусный энтерит, <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i>)	Болезнь трансплантат против хозяина
Иммунная дисрегуляция (ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, системная красная волчанка (СКВ), рассеянный склероз, аутоиммунная энтеропатия)	Болезнь Крона
Общий переменный иммунодефицит	Препараты (микофенолата мофетил, колхицин, олмесартан, лозартан)
Болезнь трансплантат против хозяина	Химиолучевая терапия
Хронические воспалительные заболевания кишечника	Иммуномодулирующая терапия (антитела анти-CTLA4)
Синдром избыточного бактериального роста	Эозинофильный гастроэнтерит
Синдром слепой петли	Синдром избыточного бактериального роста
Микроскопический колит	Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL)
СРК	Нутритивный дефицит
Нецелиакийная чувствительность к глютену	Амилоидоз

Увеличение инфильтрации МЭЛ при отсутствии атрофии ворсин в биоптате двенадцатиперстной кишки (Marsh 1) не является специфичным для целиакии, необходимо исключить другие причины (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Инфекция *H. pylori* часто связана с гистологической картиной Marsh 1, и ее эрадикация может привести к нормализации количества МЭЛ в двенадцатиперстной кишке. При подозрении на инфекцию *H. pylori* необходима сопутствующая биопсия желудка или проведение серологии (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

При наличии подозрения на целиакию, биопсия двенадцатиперстной кишки должна быть проведена даже при отрицательном результате серологического тестирования (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Новые направления в диагностике целиакии

В большой когорте пациентов с целиакией и в контрольных группах определение депозитов TG2-специфических аутоантител IgA слизистой тонкой кишки является ценным инструментом в диагностике целиакии. Депозиты аутоантител были обнаружены у всех наивных пациентов с целиакией, даже в том случае, когда аутоантитела отсутствовали в сыворотке. Данная методика может быть использована для верификации ранней или потенциальной целиакии. Тем не менее, это все еще экспериментальный метод [22]. Другим диагностическим методом, требующим дальнейшей оценки, является анализ EMA и TG2 в культуральной среде биоптата тонкой кишки [23].

Обнадёживающие результаты были получены с использованием проточной цитометрии МЭЛ, которая показывает увеличение количества МЭЛ при активной целиакии и тест на HLA-DQ-глютен тетрамер в крови для выявления специфичных для глютена CD4 + Т-клеток. Последний тест является неинвазивным методом диагностики целиакии и обладает высокой чувствительностью и специфичностью, даже если пациент находится на аглютеновой диете, но до сих пор недоступен в клинической практике за пределами исследований [24].

На сегодняшний день есть данные исследований, в которых сообщается, что интерферон-γ-секретирующие Т-клетки, реагирующие на глютен, могут быть обнаружены в периферической крови пациентов с целиакией после кратковременного употребления глютеносодержащей пищи. IFN-γ может быть временно обнаружен с помощью анализа с использованием энзимного иммуноспота (ELISPOT) или с помощью тетрамерной технологии проточной цитометрии. Основными ограничениями широкого использования данного метода в клинической практике являются ограниченная чувствительность и специфичность по сравнению с имеющи-

мися серологическими тестами, а также высокая стоимость иммунологического анализа ELISPOT и тетрамеров. В ряде сообщений говорится о повышении уровня сывороточного интерлейкина-2 (ИЛ-2) и, в меньшей степени, ИЛ-8 и ИЛ-10 через 4 часа после единичного поступления глютена в организм пациента с целиакией [25]. Существуют новые методы, повышающие диагностику целиакии, ассоциированные с эндоскопией, но они все еще ограничены для использования в реальной клинической практике доступностью, опытом, переносимостью и стоимостью.

HLA-DQ2/8 типирование

Важно знать возможности лаборатории-исполнителя идентифицировать гетеродимеры HLA-DQ2, обнаружение HLA-DQ2.5 предполагает очень высокую предрасположенность к целиакии, а HLA-DQ2.2 – низкую предрасположенность к заболеванию. Отрицательный результат генотипирования на HLA-DQ2/8 практически делает диагностику целиакии маловероятной (положительное прогностическое значение > 99%). HLA-тестирование рекомендуется в следующих ситуациях:

- пациент находится на аглютеновой диете перед тестированием. Отрицательный HLA-тест исключает наличие целиакии;
- в случае, когда диагноз целиакии спорный, например, отрицательная серология и неоднозначная гистологическая картина;
- для дифференцирования сиблингов, на тех, кто не предрасположен к целиакии и тех, кого нужно мониторировать. Наличие противоречивых данных качества жизни пациентов, находящихся на аглютеновой диете с тенденцией к улучшению. Отсутствие понимания клиники пациентов может оправдать скрининг бессимптомных лиц;
- у субъектов с другими аутоиммунными заболеваниями и некоторыми генетическими нарушениями, которые должны быть протестированы на наличие целиакии.

Другие тесты в диагностике целиакии

Видеокапсульная эндоскопия (ВЭ).

Метаанализ показал, что чувствительность и специфичность ВЭ для диагностики целиакии составили 89% и 95%, соответственно [26]. ВЭ обладает лучшей чувствительностью для выявления макроскопических признаков атрофии по сравнению с обычной эндоскопией (92% против 55%). Чувствительность ВЭ меньше при частичной атрофии ворсин, кроме того все неатрофические поражения (Marsh I-II) также могут не обнаруживаться. ВЭ обнаруживает осложнения целиакии. Обширное повреждение слизистой оболочки, выявленное с помощью ВЭ, может быть связано с низким уровнем альбумина и II типом рефрактерной целиакии.

Находки ВЭ среди пациентов с медленным ответом на лечение включают стеноз, эрозии, язвы и лимфому кишечника. У таких пациентов ВЭ может использоваться для оценки необходимости дальнейшего эндоскопического исследования с клиническим подозрением на лимфому, аденокарциному или язвенный еунит.

Кишечные тесты на проницаемость

Хотя тесты на проницаемость (например, дыхательный тест на d-ксилозу, сахарозу, лактулозо-маннитоловый тест) могут обнаружить грубые нарушения кишечной проницаемости, связанные с целиакией, но их чувствительность и специфичность весьма различны, поэтому эти тесты не рекомендуются для диагностики целиакии [27].

Кишечная фракция белка, связывающий жирные кислоты (I-FABP)

I-FABP представляет собой цитозольный белок, экспрессируемый эпителиальными клетками тонкой кишки. При повреждении клетки он попадает в системный кровоток, где в дальнейшем может верифицирован. Сывороточный I-FABP может быть полезен для выявления несоблюдения диеты и скрытого потребления глютена [28, 29].

Рекомендации экспертов:

HLA-DQ 2 / 8 типирование

HLA-DQ2 / DQ8 типирование не является рутинным методом для первоначальной диагностики целиакии. Рекомендуется проводить генотипирование вместе с указанием о том, что пациенты из группы риска, должны пройти серологическое тестирование на целиакию без изменения диеты (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

HLA-DQ2 / DQ8 типирование должно использоваться для исключения целиакии в отдельных клинических ситуациях:

- а. Гистологическая картина Marsh 1-2 у серонегативных пациентов;
- б. Диагностика пациентов, у которых не проводилось серологическое тестирование на целиакию до начала аглутеновой диеты;
- с. В случае, когда результаты серологического тестирования и гистологического исследования не совпадают (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Другие тесты в диагностике целиакии:

ВЭ не используется для первоначальной диагностики целиакии, за исключением пациентов с положительной серологией, которые не хотят или не могут пройти эндоскопическое исследование с биопсией (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

ВЭ важна для выявления осложнений, связанных с целиакией (сильная рекомендация, умеренный

уровень доказательности).

Тесты на проницаемость кишечника не являются ни чувствительными, ни специфическими и не рекомендуются для диагностики целиакии (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Сывороточный I-FABP может быть полезен при выявлении несоблюдения диеты и непреднамеренного потребления глютена (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Литература

1. Harewood GC, Murray JA. Diagnostic approach to a patient with suspected celiac disease: a cost analysis. *Dig Dis Sci.* 2001;46(11):2510-2514.
2. Leffler DA, Schuppan D. Update on Serologic Testing in Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2520-2524. doi:10.1038/ajg.2010.276.
3. Li M, Yu L, Tiberti C, et al. A Report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):154-163. doi:10.1038/ajg.2008.8
4. Turner JM. Diagnosis of Celiac Disease: Taking a Bite Out of the Controversy. *Dig Dis Sci.* 2018;63(6):1384-1391. doi:10.1007/s10620-018-5050-3
5. Molberg O, McAdam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med.* 1998;4(6):713-717
6. Villalta D, Alessio MG, Tampona M, et al. Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. *Clin Chim Acta.* 2007;382(1-2):95-99. doi:10.1016/j.cca.2007.03.028.
7. Hoerter NA, Shannahan SE, Suarez J, et al. Diagnostic Yield of Isolated Deamidated Gliadin Peptide Antibody Elevation for Celiac Disease. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1272-1276. doi:10.1007/s10620-017-4474-5.
8. McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD. Celiac Disease and IgA Deficiency: Complications of Serological Testing Approaches Encountered in the Clinic. *Clin Chem.* 2008;54(7):1203-1209. doi:10.1373/clinchem.2008.103606.
9. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, et al. The Enteropathy Associated With Common Variable Immunodeficiency: The Delineated Frontiers With Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2262-2275. doi:10.1038/ajg.2010.214.
10. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):805-813
11. Bonamico M, Nenna R, Montuori M, et al. First salivary screening of celiac disease by detection of anti-transglutaminase autoantibody radioimmunoassay in 5000 Italian primary schoolchildren. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(1):17-20.
12. Kappler M, Krauss-Etschmann S, Diehl V, et al. Detection of secretory IgA antibodies against gliadin and human tissue transglutaminase in stool to screen for coeliac disease in children: validation study. *BMJ.* 2006;332(7535):213-214. doi:10.1136/bmj.38688.654028.AE.
13. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, et al. How patchy is patchy villous atrophy?: distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2103-2110. doi:10.1038/ajg.2010.153.
14. Mooney PD, Kurien M, Evans KE, et al. Clinical and Immunologic Features of Ultra-Short Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1125-1134. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.029.
15. Latorre M, Lagana SM, Freedberg DE, et al. Endoscopic biopsy technique in the diagnosis of celiac disease: one bite or two? *Gastrointest Endosc.* 2015;81(5):1228-1233. doi:10.1016/j.gie.2014.10.024.
16. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):888-894. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.983.f.x.
17. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185-1194.
18. Adelman DC, Murray J, Wu T-T, et al. Measuring Change In Small Intestinal Histology In Patients With Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):339-347. doi:10.1038/ajg.2017.480.
19. Aziz I, Evans KE, Hopper AD, et al. A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(11-12):1392-1397. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04477.x.

20. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PHR. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci*. 2004;49(4):546-550.
21. Wabab PJ, Meijer JWR, Mulder CJJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(3):459-463. doi:10.1309/EVXT-851X-WHLC-RLX9.
22. Koskinen O, Collin P, Lindfors K, et al. Usefulness of Small-bowel Mucosal Transglutaminase-2 Specific Autoantibody Deposits in the Diagnosis and Follow-up of Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*. September 2009;1. doi:10.1097/MCG.0b013e3181b64557.
23. Carroccio A, Di Prima L, Pirrone G, et al. Anti-transglutaminase antibody assay of the culture medium of intestinal biopsy specimens can improve the accuracy of celiac disease diagnosis. *Clin Chem*. 2006;52(6):1175-1180. doi:10.1373/clinchem.2005.061366.
24. Sarna VK, Lundin KEA, Mørkrid L, et al. HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test Accurately Identifies Patients With and Without Celiac Disease in Absence of Gluten Consumption. *Gastroenterology*. 2018;154(4):886-896.e6. doi:10.1053/j.gastro.2017.11.006.
25. Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):842-50. doi: 10.1038/ajg.2013.91
26. Chang MS, Rubin M, Lewis SK, Green PH. Diagnosing celiac disease by video capsule endoscopy (VCE) when esophagogastroduodenoscopy (EGD) and biopsy is unable to provide a diagnosis: a case series. *BMC Gastroenterol*. 2012;12(1):90. doi:10.1186/1471-230X-12-90.
27. Heyman M, Abed J, Lebreton C, Cerf-Bensussan N. Intestinal permeability in coeliac disease: insight into mechanisms and relevance to pathogenesis. *Gut*. 2012;61(9):1355-1364. doi:10.1136/gutjnl-2011-300327.
28. Vreugdenhil AC, Wolters VM, Adriaanse MP, et al. Additional value of serum t-tGAP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(12):1435-1441. doi:10.3109/00365521.2011.627447.
29. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (EASCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613. doi:10.1177/2050640619844125

Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

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

Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease

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

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

Ключевые слова: атипичные симптомы ГЭРБ, проксимальный рефлюкс, рН-импедансометрия.

Резюме

Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

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

В статье представлены особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), позволяющие своевременно установить диагноз даже при отсутствии типичных симптомов, а также современные подходы к терапии экстраэзофагеальных проявлений рефлюксной болезни.

ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений. В настоящее время имеется много новых клинических данных, совершенствуются методы диагностики и терапии ГЭРБ, однако внепищеводные проявления рефлюксной болезни, по-прежнему, остаются крайне сложной проблемой. Характерной особенностью внепищеводных симптомов ГЭРБ является их рефрактерность к традиционному лечению. При устранении рефлюкса многие из этих явлений проходят самостоятельно и легко поддаются медикаментозной коррекции. В статье описаны легочные, кардиальные, оториноларингологические маски ГЭРБ, а также представлены возможности их диагностики. С позиций доказательной медицины, подробно рассмотрены современные немедикаментозные и медикаментозные методы лечения ГЭРБ, включающие применение антисекреторных препаратов, прокинетики, антацидов и альгинатов.

Ключевые слова: атипичные симптомы ГЭРБ, проксимальный рефлюкс, рН-импедансометрия.

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: klir3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

Работягова Юлия Сергеевна – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: uliyarabotyagova@gmail.com, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7

Abstract.

Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease.

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

The article presents the clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD), allowing early diagnosis even in the absence of typical symptoms, and current approaches to therapy of atypical manifestations of reflux disease. GERD is a chronic relapsing disease characterized by spontaneous or regularly repeated throwing of gastric and / or duodenal contents into the esophagus, which leads to damage to the distal esophagus with the development of erosive-ulcerative, catarrhal and / or functional disorders in it. Currently, there is a lot of new clinical data, diagnostic methods and therapy for GERD are being improved, however, extra-esophageal manifestations of reflux disease are still an extremely difficult problem. A characteristic feature of extra-esophageal symptoms of GERD is their refractoriness to conventional treatment. With the elimination of reflux, many of these phenomena pass on their own and are easily amenable to medical correction. The article describes pulmonary, cardiac, otorhinolaryngological masks of GERD, and also presents the possibilities of their diagnosis. The modern non-medical and medical methods of treatment of GERD, including the use of antisecretory drugs, prokinetics, antacids and alginates, are examined in detail.

Keywords: atypical symptoms of GERD, proximal reflux, pH-impedancemetry.

В последние годы все большее внимание клиницистов привлекает взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с патологией других органов и систем, в связи с чем, помимо типичных симптомов этого заболевания, выделяют целый спектр «нетипичных» или внепищеводных проявлений ГЭРБ, в числе которых обсуждаются [1]: бронхолегочные (бронхиальная астма, аспирационные пневмонии, идиопатический легочный фиброз); отоларингологические (хронический ларингит, который может в ряде случаев осложняться ларингоспазмом, стенозом гортани, развитием полипов или гранул голосовых складок, хронический фарингит, синуситы, рецидивирующий средний отит).

Внепищеводные проявления подразделяются на синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена (кашель, ларингит, бронхиальная астма, эрозии зубной эмали), и синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается (фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий средний отит). Но перечень заболеваний, в этиологии которых гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) может играть ведущую роль, безусловно более широк (табл. 1) [2].

Продолжается дискуссия о возможных механизмах развития внепищеводных симптомов, индуцированных ГЭР. В рамках наиболее аргументированной теории повреждения ротоглотки, гортани и бронхиального дерева вследствие прямого контакта желудочного рефлюктата с ближайшими к пищеводу структурами, еще требуется определить объем кислого ГЭР, способного вызывать внепищеводную патологию, и уточнить роль в её развитии слабых и слабощелочных (пепсин или желчь) компонентов. Высказано предположение, что для поражения структур, находящихся выше верхнего пищевода сфинктера, из-за отсутствия защитных механизмов, присущих слизистой оболочке

(СО) пищевода, достаточно небольшого, даже физиологического воздействия кислоты. Исследуется механизм нейрогенной стимуляции или гиперчувствительности этих структур вследствие активации нейронов, вызывающих бронхоспастическую и сенсibilизацию ларингофарингеального эпителия и эпителия дыхательных путей из-за растяжения пищевода рефлюксом [2, 3].

Открытым остается вопрос разработки диагностических алгоритмов для верификации внепищеводных проявлений, особенно при их полиэтиологичности или возникновении на фоне сопутствующих заболеваний, когда до назначения терапии, лечащему врачу по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и внутрипищеводной суточной pH-метрии, необходимо определить, является ли ГЭРБ основным источником жалоб пациента.

Диагностические тесты и проблемы, связанные с установлением причинно-следственной связи ГЭР и внепищеводных проявлений ГЭРБ

На настоящий момент отсутствует «золотой диагностический стандарт», позволяющий однозначно определить взаимосвязь внепищеводных симптомов с ГЭРБ. Диагностические тесты, применяемые для исследований у таких пациентов (табл. 2), не всегда имеют достаточную чувствительность и/или специфичность, ограничивая практикующего врача в дальнейших терапевтических рекомендациях. Тем не менее, их применение, особенно в комбинации, необходимо для подтверждения или опровержения внепищеводного характера симптомов.

Применение в этой ситуации рентгенографии пассажем бария по пищеводу и желудку не имеет практического значения из-за её низкой чувствительности в диагностике ГЭРБ и ограничено преимущественно исследованием причин дисфагии,

размеров и типов диафрагмальных грыж.

Ларингоскопия

Ларингоскопия является важным методом диагностики внепищеводных проявлений ГЭР, позволяющим верифицировать такие признаки выраженного воспаления СО гортани, как гипертрофия задней комиссуры, эритема/гиперемия, отек голосовых связок, диффузный отек гортани, грануляции/гранулемы, рассматриваемые в отоларингологической практике как основные, тесно ассоциированные с ГЭР, диагностические критерии ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР). Однако эти изменения достаточно часто могут наблюдаться у пациентов, вообще не предъявляющих жалоб, а их верификация при осмотре зависит от уровня подготовки специалистов [4].

На основании данных ларингоскопии в 2001 г. была разработана специальная шкала «рефлюксных признаков» (ШРП), которая включала 8 характерных ларингоскопических симптомов с общей оценкой их тяжести от 0 до 26 баллов, представленных в табл. 3 [5].

Наличие более 7 баллов, по данным разработчиков ШРП, положительно коррелировало с результатами суточной внутрипищеводной рН-метрии и позволяло предполагать наличие ЛФР. Однако недавнее исследование Rosen R. et. al. (2017) ставит под сомнение клиническую значимость этой методики, отмечая её неэффективность при диагностике высокого ГЭР и сильную зависимость результатов оценки от уровня подготовки ЛОР-врача [6].

Поэтому, при выявлении изменений гортаноглотки на ларингофарингоскопии, необходимо помнить, что они имеют достаточно низкую прогностическую ценность для определения ГЭР как причины внепищеводных симптомов, а их использование в качестве единственного диагностического критерия внепищеводных проявлений ГЭРБ может приводить к гипердиагностике и постановке ошибочного диагноза. К тому же, до сих пор недостаточно изучена диагностическая ценность использования в качестве критериев постановки ГЭРБ таких патологических изменений гортани, как парез голосовых связок, доброкачественные образования СО и дисфония мышечного напряжения [7].

Эзофагогастродуоденоскопия

Изменения СО пищевода, характерные для ГЭРБ, выявляемые при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), сложно соотносить с внепищеводными симптомами, поскольку наличие и класс эзофагита, являющегося проявлением ГЭРБ, не говорит о высоте ГЭР и забросе рефлюктата в область гортаноглотки. К тому же, на ЭГДС эзофагит обнаруживается не только у 40% пациентов с бронхиальной астмой (БА) и у 20% пациентов с первично внепищеводными симптомами, но и у более, чем 20% не предъявляющих жалоб пациентов. Его наличие, как правило, ассоциируется с низкой распространенностью

симптомов ЛФР и не является предиктором эффективности терапии ИПП при высоком ГЭР [8].

Суточная внутрипищеводная рН-метрия

Основным методом диагностики ГЭР служит рН-метрия. Исследование можно проводить как амбулаторно, так и в стационарных условиях. Суточная рН-метрия имеет очень высокую чувствительность (88–95%) в диагностике типичной ГЭРБ и, кроме того, помогает в индивидуальном подборе терапии [45–47] (УДД 1, УУР А) [9].

На данный момент разработано несколько методов диагностики ГЭР в дистальном и проксимальном отделах пищевода и гортаноглотке.

Стандартная рН-метрия с рН-зондом, расположенным в дистальном отделе пищевода, проводится для регистрации патологического кислого ГЭР и оценки взаимосвязи эпизодов ГЭР с симптомами ГЭРБ.

При использовании данной методики в диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ приходится сталкиваться с рядом ограничений. Большинство симптомов, связанных с патологией гортани (например, охриплость, саднение горла, дисфония), не имеют внезапного начала, что крайне затрудняет анализ их ассоциации с ГЭР. Поэтому данное исследование более информативно при хроническом кашле и БА, но только при условии ведения пациентом подробного дневника событий с точным указанием времени возникновения жалоб. К сожалению, результаты ранее проведенных исследований с использованием акустических и манометрических устройств продемонстрировали несвоевременную регистрацию пациентами до 90% эпизодов кашля, что накладывает ограничение на использование 24-часовой внутрипищеводной рН-метрии для исследования ассоциации ЛФР и БА [10]. А патологическое воздействие ГЭР на дистальный отдел пищевода, по данным рандомизированных контролируемых исследований, хотя и регистрируется у 30–50% больных БА с подозрением на ЛФР, не позволяет предсказать ответ на терапию ИПП [11]. Тем не менее, выявление патологических ГЭР при 24-часовой внутрипищеводной рН-метрии у таких больных помогает в комплексной оценке внепищеводной патологии, позволяя определять симптомы, с высокой степенью вероятности ассоциированные с ГЭР.

Суточная проксимальная и глоточная рН-метрия

Данные варианты суточной рН-метрии с оценкой времени воздействия кислого ГЭР на проксимальный отдел пищевода и/или гортаноглотку, проводятся с целью регистрации прямого рефлюкс-ассоциированного повреждения бронхиального дерева и СО гортаноглотки, как причины внепищеводных симптомов. Эти исследования проводятся с использованием одного глоточного или двух пищеводных датчиков для одновременного мониторинга рН в дистальном и проксимальном отделах пищевода.

Внепищеводные проявления ГЭРБ

Ларингеальные	Фарингеальные	Легочные	Другие
Охриплость; Рефлюкс ларингит; Контактные язвы голосовых складок; Гранулемы гортани; Подскладочный стеноз гортани; Галитоз; Ларингоспазм; Ларингомалация; Крикоаритеноидная фиксация; Интубационная гранулема; Пахидермии складок гортани; Карцинома гортани.	Дисфагия; Хронический фарингит; Ощущение кома в горле; Ценкерровский дивертикул; Кариес; Стридор.	Хронический кашель; Бронхиальная астма; Хронический бронхит; Аспирационная пневмония; Легочный фиброз; Бронхопульмональная дисплазия.	Некардиальная боль в грудной клетке; Оталгия или средний отит; Хронический синусит; Кривошея; Рефлекторная брадикардия; Внезапная детская смерть.

Табл. 2.

Диагностические методики, используемые для диагностики «высокого» рефлюкса

Ларингоскопия
Эзофагогастроудоденоскопия
Амбулаторная суточная внутрипищеводная рН-метрия
Комбинированная амбулаторная рН-импедансометрия
Перспективные методы исследования (определение пепсина слюны, импеданса слизистой оболочки)

Табл. 3.

Шкала рефлюксных симптомов

Ларингоскопические признаки	Наличие/выраженность признака в баллах
Подгортанный отек	0 (нет); 2 (есть)
Вентрикулярная облитерация	0 (нет); 2 (частичная); 4 (полная)
Эритема/гиперемия	0 (нет); 2 (локальная); 4 (диффузная)
Отек голосовых связок	0 (нет); 1 (легкая); 2 (умеренный); 3 (тяжелый); 4 (полипоидный)
Диффузный отек гортани	0 (нет); 1 (легкая); 2 (умеренный); 3 (тяжелый); 4 (обструктивный)
Гипертрофия задней комиссуры	0 (нет); 1 (легкая); 2 (умеренный); 3 (тяжелый); 4 (обструктивная)
Гранулемы или грануляции	0 (нет); 2 (есть)
Утолщение эндоларингеальной слизистой	0 (нет); 2 (есть)
Всего, баллы	0 (нет)

Однако методика изменения внутрипищеводного рН в дистальных отделах пищевода имеет ряд таких технических ограничений, как неточное и/или невоспроизводимое позиционирование зонда, артефакты, связанные с глотанием, дрейф значений рН и отсутствие общепринятых нормальных значений [12]. При анализе рН-метрических данных пищевода и гортаноглотки у здоровых добровольцев в более 90% случаев снижение рН в ларингофарингеальной области ниже 4.0 и 5.0, которое можно было расценивать как эпизод ГЭР, ассоциировалось с эпизодами глотков, и только у небольшой группы пациентов имело связь с проявлениями ГЭР и ЛФР [13].

Первоначальные положительные результаты, полученные при использовании прибора Restech Dx-pH (Houston, TX) с глоточным рН-зондом, способным регистрировать аэрозольный и жидкий кислый ГЭР, не получили подтверждения в последующих исследованиях, продемонстрировавших возникновение ЛФР без изменений сопротивления на внутрипищеводных каналах импеданса, что указывало на нерефлюксную причину снижения глоточного рН [14, 15].

Терапевтические подходы при пищеводных и внепищеводных симптомах ГЭРБ

1. Модификации образа жизни а. Снижение веса б. Приподнятый головной конец кровати в. Уменьшите количество продуктов питания, провоцирующих ГЭР (алкоголь, сода, кофеин, курение, триггерные продукты) г. Ограничение рефлюкс-индуцирующих лекарств д. Прием пищи небольшими порциями е. Исключение поздних приемов пищи
2. Лекарственная терапия а. Антациды б. Альгинаты в. Антагонисты H_2 -рецепторов г. Ингибиторы протонной помпы д. Прокинетики е. Баклофен
3. Эндоскопические антирефлюксные процедуры а. Трансоральная безоперационная фундопликация б. Радиочастотная абляция в. Эндолюминальная передняя фундопликация
4. Хирургические вмешательства а. Фундопликация б. Линкс магнитное кольцо

Комбинированная суточная рН-импедансометрия пищевода

Использование комбинированной суточной внутрипищеводной импеданс рН-метрии считается оптимальным методом исследования ГЭР, позволяющим идентифицировать любые типы рефлюксов (кислые, слабокислые, слабощелочные) и определить степень проксимального распространения рефлюкса в пищеводе [1]. Тем не менее, её диагностическая значимость в подтверждении ассоциации между внепищеводными симптомами и эпизодами ГЭР, как на фоне терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), так и её отмены, пока не получила всесторонней оценки. В исследованиях пациентов, не ответивших на терапию ИПП, только в 30–40% случаев симптомы ассоциируются с неким рефлюксом, в 10% случаев с кислым, а у 50–60% пациентов не имеют четкой ассоциации ни с одним из типов ГЭР [16]. У пациентов с фарингеальными симптомами, включая чувство кома в горле, использование импеданса в дополнение к рН-метрии, демонстрирует небольшое повышение эффективности диагностики. Однако по данным ранее проведенных исследований, патологические изменения на импеданс рН-метрии регистрируются у около 40% пациентов с подозрением на внепищеводные симптомы, что сопоставимо с результатами, получаемыми при проведении рН-метрии [17]. Кроме того, с благоприятным исходом операций по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ ассоциируются только наличие изжоги и патологических отклонений параметров рН, тогда как при оценке параметров импеданса такой взаимосвязи не наблюдается [18].

В то же время импеданс рН-метрии имеет большее клиническое значение у пациентов с необъяснимым кашлем, особенно в комбинации с устройством для его аудиодетекции. Herregods et al. сообщили об ассоциации эпизодов кашля с предшествующими ему за 15–30 минут высокими проксимальными ГЭР, удлинением клиренса и повышением времени экспозиции кислого болюса [17]. Эти изменения могут объяснить отсутствие ответа на терапию ИПП у части пациентов, однако механизмы, приводящие к возникновению кашля при ГЭР, представляют собой более сложную последовательность, чем просто прямая временная взаимосвязь двух событий. Используя устройство детекции кашля, Smith J.A. et al. обнаружили, что у 56% пациентов с необъяснимым кашлем наблюдается положительная связь возникновения ГЭР после эпизода кашля, а единственным различием между пациентами с и без этой ассоциации было наличие в первой группе гиперчувствительности кашлевого рефлекса [20]. В дополнение, Francis D.O. et al. представили данные о том, что ГЭР может являться не единственным и не всегда ведущим фактором возникновения кашля, продемонстрировав связь между кашлем, фонацией и рефлюксом, показав, что кашель в этой ситуации может «порождать кашель». Данное исследование предоставило дополнительное подтверждение гипотезы центральной нейрональной сенсibilизации и концепции гиперчувствительности дыхательных путей при внепищеводных проявлениях ГЭРБ, что частично объясняет непредсказуемую эффективность ИПП у данных пациентов [21].



Рис. 1. Препараты, используемые в терапии внепищеводных симптомов ГЭРБ.

Комбинированная импеданс рН-метрия пищевода и глотки

Для регистрации эпизодов ГЭР, достигающих гортаноглотки, были разработаны специальные бифуркационные катетеры, позволяющие надежно, независимо от роста пациента, позиционировать датчики импеданса и pH над верхним и нижним пищеводными сфинктерами. Нормальные значения для ЛФР определялись у 46 добровольцев без жалоб на фоне приема эзомепразола 40 мг два раза в день и через 2 недели после отмены препарата. В исследовании отмечено формирование большого числа артефактов в глотке при глотках и задержке дыхания, затрудняющих адекватную интерпретацию глоточного импеданса и обуславливающих плохую воспроизводимость результатов в других исследованиях, что не позволяет пока рекомендовать внедрение данной методики в широкую клиническую практику [22].

Остается предметом дискуссий вопрос предпочтения проведения суточной внутрипищевой рН-метрии на фоне приема или отмены ИПП. Проведение обследования на фоне отмены ИПП позволяет верифицировать исходный рефлюкс, а отсутствие патологии при суточной импеданс рН-метрии у пациентов, резистентных к терапии ИПП, позволяет значительно снизить вероятность того, что ГЭР является одной из причин появления внепищеводных симптомов.

Проведение исследования на фоне приема ИПП дает информацию об эффективности терапии ГЭРБ, позволяет оценить ассоциацию между сохраняющимися симптомами и эпизодами ГЭР.

Следует отметить, что пока не разработаны единые референсные интервалы для показателей импеданс рН-метрии, проводимой на фоне терапии

ИПП (числа эпизодов ГЭР, базального импеданса, положительного анализа ассоциации симптомов). Поэтому в клинической практике исследование вне приема ИПП лучше проводить у пациентов с впервые диагностированной ГЭРБ, тогда как обследование на фоне терапии предпочтительнее у пациентов с подтвержденным патологическим ГЭР (например, по результатам ранее проведенной рН-метрии, наличии выраженного эзофагита, большой грыже пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) или пищеводе Барретта на ЭГДС).

Новые диагностические методики (определение пепсина слюны, базальный импеданс слизистой оболочки пищевода)

Несмотря на то, что определение пепсина в слюне рассматривается как перспективный неинвазивный метод диагностики ГЭРБ, большинство опубликованных положительных результатов исследований получены у пациентов с типичными симптомами рефлюкса. При диагностике ГЭРБ, положительная и отрицательная прогностическая ценность данного исследования составляет 81% и 78%, соответственно, а использование его более высокой концентрации в качестве порогового значения повышает специфичность теста до 98,2% [23]. В педиатрической практике продемонстрирована положительная корреляционная связь между определением пепсина в слюне и параметрами рН-импедансометрии, хотя и сопровождавшейся значительной вариацией его концентрации в зависимости от времени забора образцов [24]. Однако, если обнаружение пепсина в слюне имеет многообещающее значение для диагностики ГЭРБ, его потенциальная полезность для диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ еще предстоит определить, поскольку пока результаты опубликованных исследований противоречивы.

Влияние модификации образа жизни на течение ГЭРБ

Фактор	Число исследований	Влияние на ПР НПС	Влияние на pH	Влияние на симптомы
Табак	12	В	В	В
Алкоголь	16	В (нет эффекта)	В	В
Ожирение	24	Е	Е	Е
Кофе и кофеин	14	Е	Е	В (нет эффекта)
Шоколад	2	В	В	Е
Острая пища	2	Е	Е	С
Цитрусовые	3	В (нет эффекта)	Е	С
Газированные напитки	2	В	Е	С
Жирная пища	9	Д	В	Е
Мята	1	Д	Е	Е
Положение лежа	1	Е	В	В
Положение на правом боку	3	В	В	Е
Поздний прием пищи	3	Е	В (нет эффекта)	Е

Оценка импеданса СО является новой методикой определения целостности эпителия посредством измерения сопротивления проводимости тока СО пищевода. Нарушение её целостности хорошо описано при ГЭРБ и других состояниях (эозинофильном эзофагите), сопровождающихся диффузным воспалением пищевода. Импеданс СО предлагается измерять с помощью зонда при проведении ЭГДС, что обеспечивает визуальный контроль качества проведения исследования. Использование данного метода удлинит время проведения ЭГДС всего на 1 минуту, а каждое измерение импеданса занимает 5 секунд, позволяя получить данные сопоставимые с результатами определения базового уровня ночного импеданса при импеданс рН-метрии [25]. Первые исследования с этим устройством показали обнадеживающие результаты при дифференцировании пациентов с и без ГЭРБ. Также получены данные о достоверном различии данного показателя у больных эозинофильным эзофагитом и ГЭРБ [26]. Но пока отсутствуют четкие показания использования новых методик диагностики для верификации ГЭРБ как причины внепищеводных симптомов.

Терапия ГЭРБ

Цели лечения ГЭРБ, независимо от клинической картины, заключаются в купировании симптомов, излечении эзофагита, предотвращении рецидивов заболевания и профилактике будущих осложнений. Терапевтические подходы в достижении этих целей включают изменение образа жизни, медикаментозную терапию, эндоскопические и хирургические антирефлюксные вмешательства (табл. 4) [27].

Модификация образа жизни

Модификация образа жизни является важным компонентом лечения пациентов с симптомами ГЭРБ, хотя большинство таких рекомендаций имеют ограниченную доказательную клиническую базу их эффективности. Так систематический обзор, посвященный изучению влияния изменения образа жизни на течение ГЭРБ, показал отсутствие или слабое положительное влияние на выраженность симптомов и/или показатели физиологического рефлюкса прекращения курения, употребления, алкоголя, шоколада, кофеина, кофе, цитрусовых, мяты или острой пищи, и рекомендует использовать диетические ограничения только в случае, если пациенты сообщают об усилении внепищеводных симптомов после приема определенных продуктов (табл. 5) [28].

В то же время имеются данные, подтверждающие высокую эффективность контроля массы тела (ИМТ) в уменьшении выраженности ГЭР и тесную ассоциацию увеличения ИМТ с появлением симптомов и осложнений ГЭРБ, особенно у пациентов избыточной массой тела [27].

Медикаментозная коррекция является основой лечения пациентов с ГЭРБ (рис. 1.).

Патогенетически обоснованным терапевтическим способом уменьшения «кислотного кармана» и нейтрализации кислоты в области пищеводно-желудочного перехода у больных с ГЭРБ является приём альгинатов, которые формируют механический барьер-плот, препятствующий забросу содержи-



Рис. 2. Алгоритм диагностического поиска и терапевтических подходов при внепищеводных проявлениях ГЭРБ

го желудка в пищевод (рис. 1.) [9].

В плацебо контролируемом исследовании у пациентов с ЛФР, продемонстрирована их эффективность в купировании симптомов поражения гортани через 2, 4 и 6 месяцев после начала терапии, со значительным уменьшением собственно поражений гортани спустя 6 месяцев. Однако роль этих соединений при БА не оценивалась [29].

Краеугольным камнем терапии при внепищеводном рефлюксе являются препараты, снижающие секрецию соляной кислоты СО желудка, тем самым уменьшая её воздействие на пищевод.

При приеме блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (БН₂ГР) в стандартных дозах заживление эзофagита происходит не более чем у 50% пациентов. При внепищеводных симптомах эффективность данной терапии ожидаемо менее эффективна из-за неспособности БН₂ГР длительно стабильно поддерживать интрагастральный pH > 4 [27].

Кислотосупрессия на фоне терапии ИПП, превосходящая по эффективности Н₂ГБ, сукральфат или плацебо в лечении эзофagита и купировании изжоги, является современным стандартом при лечении пациентов с ГЭРБ. Общий подход медикаментозной коррекции внепищеводных проявлений ГЭРБ заключается в назначении короткого курса терапии ИПП (два раза в день в течение 1-2 месяцев), достаточного для решения вопроса о связи рефлюкса с внепищеводными симптомами (рис. 1.). Потенциальными ответчиками на терапию будут пациенты с характерными сопутствующими типичными симптомами ГЭРБ или патологическим рефлюксом. Назначения ИПП дважды в день, по сравнению с однократным приемом, обеспечивают почти полный контроль над ГЭР у 95–99% пациентов.

Отсутствие эффекта от терапии ИПП в стандартной дозе дважды в день, при отсутствии регургитации, требует исключения некислового рефлюкса, а при его отсутствии, поиска других причин имеющихся симптомов. У пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, ответивших на терапию ИПП, в последующем целесообразно уменьшать частоту приема препарата до одного раза в день, а затем снижать дозировку до минимально необходимой.

Клинические данные относительно преимуществ дополнительного назначения прокинетиков при внепищеводных проявлениях ГЭРБ крайне ограничены. Несколько рандомизированных исследований показали противоречивые результаты. Неконтролируемые ретроспективные исследования, опубликованные только в форме абстрактов, продемонстрировали некоторое улучшение симптомов. В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях оценивалось влияние дополнительного назначения итоприда, домперидона или тегасерода на терапию ИПП по сравнению с монотерапией ИПП. Три из четырех исследований показали более выраженное уменьшение симптомов при комбинированной терапии по сравнению с лечением ИПП, но в большинстве исследований не отмечено значимой положительной динамики ларингофаренгеальной патологии. Результаты мета-анализа рандомизированных исследований эффективности прокинетиков при экстраэзофагеальных симптомах не позволяют пока рекомендовать их применение при внепищеводных проявлениях ГЭРБ [30].

Баклофен, агонист рецепторов γ-аминомасляной кислоты типа В, ингибирует переходящие релаксации нижнего пищевого сфинктера, что проявля-

ется снижением числа эпизодов ГЭР как у больных ГЭРБ, так и у здоровых добровольцев. Однако его роль у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ пока не уточнена. Его применение у пациентов с хроническим кашлем изучалось только в двух исследованиях. В одной серии случаев из 3 пациентов терапия кашля баклофеном приводила к улучшению или разрешению хронического кашля у всех 3 пациентов. В другом исследовании 8-недельный курс баклофена (20 мг 3 раза в день) в качестве дополнительной терапии к омепразолу привел к уменьшению выраженности кашля у 56% пациентов и снижению числа эпизодов кислотного ГЭР. Необходимо отметить, что на данный момент препарат не зарегистрирован для применения у больных ГЭРБ в Российской Федерации.

Учитывая преобладание эндоскопически-негативных форм болезни у пациентов с хроническим фарингитом, хроническими обструктивными заболеваниями легких, БА, ассоциированных с ГЭРБ и классическим рефлюкс-синдромом, необходимо использование комплексного обследования с обязательным проведением суточного импеданс рН-мониторинга, позволяющего выявить ассоциацию ГЭР с симптомами болезни и диагностировать любой тип рефлюкса (кислый, слабокислый, слабощелочной, жидкостный или газовый) (рис. 2).

Выводы

Высокая распространенность ГЭРБ, её частая манифестация внепищеводными симптомами, порой являющимися ведущими в клинической картине, может приводить к трудностям в диагностике и лечении, что, в свою очередь, сказывается на прогнозе заболевания и качестве жизни пациентов.

Необходимо помнить, что клиническая картина внепищеводной патологии у больных ГЭРБ может быть полиэтиологичной, обусловленной не только ГЭР, что требует междисциплинарного подхода – консультаций, наблюдения и ведения таких пациентов совместно с пульмонологами и оториноларингологами.

Литература

1. Маев И.В., Казюлин А.Н., Юренев Г.А., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева А.Т., Бусарова Г.А. Маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Итоги 20 лет наблюдений // Фарматека. – 2018. – № 13. – С. 30–43.
2. Ren J.J., Zhao Y., Wang J. et al. Pepsin A as a marker of laryngopharyngeal reflux detected in chronic rhinosinusitis patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 156: 893–900
3. Wang L., Tan J.J., Wu T. et al. Association between laryngeal pepsin levels and the presence of vocal fold polyps // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2017. – 156. – P. 144–151;
4. Hicks D. M., Ours T. M., Abelson et al. The Prevalence of Hypopharynx Findings Associated with Gastroesophageal Reflux in Normal Volunteers // *Journal of Voice.* – 2002. – № 16(4). – P. 564–579;
5. Плотникова Е.Ю. «Маски» гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ларингофарингеальный рефлюкс // IDoctor. – 2014. – № 6(25). – С. 28–31;
6. The Edematous and Erythematous Airway Does Not Denote Pathologic Gastroesophageal Reflux // *The Journal of Pediatrics.* – № 183. – P. 127–131;

7. Rafii B., Taliercio S., Achlatis S. et al. Incidence of underlying laryngeal pathology in patients initially diagnosed with laryngopharyngeal reflux // *The Laryngoscope.* – 2013. – № 124(6). – P. 1420–1424;
8. Kenneth C. Fletcher et al. Significance and degree of reflux in patients with primary extraesophageal symptoms // <https://doi.org/10.1002/lary.22384>, 2011.
9. Пивакин В.Т.1, Маев И.В., Трухманов А.С. и соавт. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – Т. 27 № 4. – 2017. – С. 75–95.
10. Kavitt R.T., Higginbotham T., Slaughter J.C. et al. Symptom reports are not reliable during ambulatory reflux monitoring // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – 107. – P 826–1832;
11. Fassu R., Noelck N., Willis M.R. et al. The effect of esomeprazole 20 mg twice daily on acoustic and perception parameters of the voice in laryngopharyngeal reflux // *Neurogastroenterol Motil.* – 2010. – 22. – P. 134–141;
12. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R. et al. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2002. – vol. 127. – P. 32–35;
13. Desjardin M., Roman S., des Varannes S.B. et al. Pharyngeal pH alone is not reliable for the detection of pharyngeal reflux events: a study with oesophageal and pharyngeal pH-impedance monitoring // *United European Gastroenterol J.* – 2013. – 1. – P. 438–444;
14. Worrell S.G., DeMeester S.R., Greene C.L. et al. Pharyngeal pH monitoring better predicts a successful outcome for extraesophageal reflux symptoms after antireflux surgery // *Surg Endosc.* – 2013. – 27. – P. 4113–4118;
15. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E. et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group // *Neurogastroenterol Motil.* – 2017. – 29. – P. 1–15;
16. Zerbib F., Roman S., Ropert A. et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – 101. – P. 1956–1963;
17. de Bortoli N., Nacci A., Savarino E. et al. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? // *World J Gastroenterol.* 2012. – 18. – P. 4363–4370;
18. Francis D.G., Slaughter J.C., Garrett C.G. et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome post fundoplication in extraesophageal reflux // *Laryngoscope.* – 2011. – 121. – P. 1902–1909;
19. Herregods T.V., Pauwels A., Jafari J. et al. Determinants of reflux-induced chronic cough // *Gut.* – 2017. – 66. – P. 2057–2062;
20. Smith J.A., Decalmer S., Kelsall A. et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms // *Gastroenterology.* – 2010. – 139. – P. 754–762;
21. Francis D.O., Slaughter J.C., Ates F. et al. Airway hypersensitivity, reflux, and phonation contribute to chronic cough // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – 14. – P. 378–384;
22. Dulery C., Lehot A., Roman S. et al. A study with pharyngeal and esophageal 24-hour pH-impedance monitoring in patients with laryngopharyngeal symptoms refractory to proton pump inhibitors // *Neurogastroenterol Motil.* – 2017. – 29 (1). – P. 1–8;
23. Hayat, J.O., Gabieta-Somnez, S., Yazaki, E. et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease // *Gut.* – 2015. – 64. – P. 373–380;
24. Dy F., Amirault J., Mitchell P.D. et al. Salivary pepsin lacks sensitivity as a diagnostic tool to evaluate extraesophageal reflux disease // *J Pediatr.* – 2016. – 177. – P. 53–58;
25. Vaezi M.F., Choksi, Y. Mucosal impedance: a new way to diagnose reflux disease and how it could change your practice // *Am J Gastroenterol.* – 2016. – 112. – P. 4–7;
26. Choksi Y., Lal P., Slaughter J.C. et al. Esophageal mucosal impedance patterns discriminate patients with eosinophilic esophagitis from patients with GERD // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – 16. – P. 664–671;
27. Michael F. Vaezi, David Katzka, and Frank Zerbib. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2018. – 16. – P. 1018–1029;
28. Kaltenbach, T., Crockett, S., and Gerson, L.B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach // *Arch Intern Med.* – 2006. – 166. – P. 965–971;
29. McGlasban J.A., Johnstone L.M., Sykes J. et al. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2009. – 266. – P. 243–251;
30. Gluckman, J.T., Mick, P.T., Fung, K. et al. Prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review // *Laryngoscope.* – 2014. – 124. – 2375–2379

Диагностика, врачебная тактика, скрининг и наблюдение при пищеводе Барретта

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

Diagnosis, management, screening and surveillance of Barrett's esophagus

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

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

Ключевые слова: пищевод Барретта, дисплазия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки, радиочастотная абляция

Резюме

Диагностика, врачебная тактика, скрининг и наблюдение при пищеводе Барретта

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

Пищевод Барретта – это состояние, при котором метапластический цилиндрический эпителий заменяет многослойный плоский эпителий в дистальном отделе пищевода. Это состояние возникает при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и является фактором риска развития аденокарциномы пищевода. В последние годы во всем мире было опубликовано несколько клинических руководств для помощи гастроэнтерологам в ведении этих пациентов. С момента публикации предыдущих клинических рекомендаций произошли изменения в диагностических критериях, скрининге и эндоскопическом лечении. Данная статья рассматривает новые тенденции в диагностике, скрининге, наблюдении и врачебной тактике при пищеводе Барретта. Отражены вопросы диагностики пищевода Барретта при нерегулярной Z-линии. Рассмотрен вопрос о необходимости скрининга пищевода Барретта в общей популяции. Изучена проблема эндоскопического наблюдения при пищеводе Барретта методом эндоскопии белого света высокого разрешения с применением протокола биопсии по Сиеэтлу, а также адаптации интервалов наблюдения в зависимости от длины сегмента пищевода Барретта. Рассмотрены вопросы дозирования ингибиторов протонной помпы при консервативном лечении пищевода Барретта. Проанализирована роль эндоскопического лечения при дисплазии и ранней аденокарциноме пищевода.

Ключевые слова: пищевод Барретта, дисплазия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки, радиочастотная абляция

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

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

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

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

Abstract

Diagnosis, management, screening and surveillance of Barrett's esophagus

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

Barrett's esophagus is a condition in which a metaplastic cylindrical epithelium replaces a stratified squamous epithelium in the distal esophagus. This condition occurs in gastroesophageal reflux disease and is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma. In recent years, several clinical guidelines have been published worldwide to assist gastroenterologists in managing these patients. Since the publication of previous clinical guidelines, changes in diagnostic criteria, screening, and endoscopic treatment have occurred. This article examines new trends in the diagnosis, screening, observation and medical tactics of Barrett's esophagus. The questions of diagnosis of Barrett's esophagus with an irregular Z-line are reflected. The question of the need for screening of Barrett's esophagus in the general population was examined. The problem of endoscopic observation in Barrett's esophagus was studied by high-resolution white light endoscopy using the Seattle biopsy protocol, as well as adaptation of observation intervals depending on the length of the Barrett's esophagus. The issues of dosage of proton pump inhibitors in conservative treatment of Barrett's esophagus are considered. The role of endoscopic treatment for dysplasia and early adenocarcinoma of the esophagus is analyzed.

Keywords: Barrett's esophagus, dysplasia, endoscopic mucosal resection, radiofrequency ablation

Список сокращений

AGA – Американская гастроэнтерологическая ассоциация

ASGE – Американское общество по гастроинтестинальной эндоскопии

BSG – Британское общество гастроэнтерологов

ESGE – Европейское общество по гастроинтестинальной эндоскопии

ДВС – дисплазия высокой степени

ДНС – дисплазия низкой степени

ИПП – ингибиторы протонной помпы

РЧА – радиочастотная абляция

ЭРС – эндоскопическая резекция слизистой

Введение

Пищевод Барретта остаётся на сегодняшний день одной из важных проблем гастроэнтерологии. Он является широко распространенным клиническим состоянием, при котором гастроэзофагеальный рефлюкс приводит к изменению эпителия дистального отдела пищевода, что, в свою очередь, приводит к замещению нормального плоского эпителия цилиндрическим эпителием кишечного типа – метаплазии. Пищевод Барретта представляет особый клинический интерес, поскольку тесно связан с аденокарциномой пищевода. Заболеваемость аденокарциномой пищевода продолжает расти во всём мире, в связи с чем имеется необходимость в разработке более эффективной тактики раннего выявления и профилактики этого вида злокачественных новообразований.

По определению Российской гастроэнтерологической ассоциации, пищевод Барретта представляет собой замещение нормального неороговевающего многослойного плоского эпителия дистального отдела пищевода специализированным цилиндрическим эпителием с бокаловидными клетками кишечного типа [1]. Аналогичное определение даётся и в рекомендациях Американской коллегии гастро-

энтерологов от 2016 года [2].

Оба указанных документа представляют собой достаточно полное руководство по диагностике и врачебной тактике при пищеводе Барретта. Однако за истекшее с момента выхода этих рекомендаций время появились новые научные данные, стали более доступными новые методы исследования, и в связи с этим, возникла необходимость пересмотра некоторых вопросов, касающихся диагностики и тактики ведения больных с данной патологией.

За время изучения пищевода Барретта были опубликованы многочисленные руководства по клинической практике, которые отражают значительные изменения в этой области по мере развития базы наших знаний в этой области. В нашей статье мы будем опираться на самые последние практические рекомендации с 2011 по 2017 год, изданные Европейским обществом желудочно-кишечной эндоскопии (ESGE), Американским колледжем гастроэнтерологии (ACG), Австралийскими рекомендациями, рекомендациями Британского общества гастроэнтерологии (BSG), рекомендациями Американского общества желудочно-кишечной эндоскопии (ASGE) и Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA). [3-9].

В 2018 году вышли обновлённые рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов по диагностике и тактике при пищеводе Барретта [10], а в 2019 году – рекомендации Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии по скринингу и наблюдению при пищеводе Барретта [11].

Диагностика пищевода Барретта

Диагноз пищевода Барретта устанавливается при наличии видимого изменения слизистой оболочки дистального отдела пищевода и гистологического подтверждения наличия цилиндрической метаплазии. Диагностика пищевода Барретта включает в себя эндоскопическое исследование, биопсию

слизистой оболочки, выполненную в соответствии с современными требованиями и гистологическое исследование биоптатов.

Разница в трактовках пищевода Барретта между рекомендациями различных стран и ассоциаций показана в табл. 1.

Эндоскопическая диагностика

Все современные рекомендации утверждают, что эндоскопически при пищеводе Барретта слизистая оболочка, которая в норме выстлана плоскоклеточным эпителием, должна быть покрыта цилиндрическим эпителием. Истинный дистальный конец пищевода, по общему мнению, определяется проксимальным краем желудочных складок, хотя иногда в качестве маркера границы используется дистальный конец пищеводных палисадных сосудов. Тем не менее, правильное распознавание желудочно-пищеводного соединения часто может быть затруднено в связи с разной степенью инфляции воздуха, при наличии эзофагита, дыхания и перистальтики. Во всем мире для стандартизации эндоскопических заключений в плане определения степени распространения метапластического эпителия в пищеводе используются Пражские критерии.

В последние годы большинством руководств условием постановки диагноза пищевода Барретта признана длина цилиндрического эпителия не менее 1 см. Это мнение основано на оригинальной статье, по Пражской классификации пищевода Барретта, которая демонстрирует отличную согласованность данных для порогов длины более 1 см, но плохую согласованность для порогов длины менее 1 см [12].

К сожалению, несоблюдение эндоскопистами рекомендованной длины порога в 1 см привело к распространенной клинической практике получения биопсий из нормальной линии Z или линии Z с изменчивостью менее 1 см. Это привело к гипердиагностике пищевода Барретта у большого числа пациентов, у которых на самом деле это состояние отсутствовало. Эта проблема была недавно рассмотрена в статье Ganz и соавторов [13], где ранее установленный диагноз пищевода Барретта не был

подтвержден у 33% пациентов, при применении современных диагностических критериев. В настоящее время имеется единая позиция ACG, BSG и ESGE в том, чтобы не проводить биопсию нерегулярной линии Z при отсутствии видимой патологии слизистой оболочки. Это вызвано низким риском прогрессирования аденокарциномы пищевода у таких пациентов, как недавно было показано Thota и соавт. [14].

Гистологическое подтверждение

Заключительный этап диагностики пищевода Барретта – гистологическое подтверждение. При пищеводе Барретта наблюдается мозаичное расположение цилиндрических клеток, включая кишечную метаплазию, желудочный фундальный и желудочный кардиальный тип слизистой оболочки. Большинство исследований на сегодняшний день свидетельствуют о повышенном риске развития новообразования у больных с кишечной метаплазией. Вероятность обнаружения кишечной метаплазии увеличивается с увеличением длины цилиндрического сегмента и количества полученных биоптатов. Исследователи из Великобритании полагают, что степень выявления кишечной метаплазии будет максимальной, если при каждой ЭГДС будет получено не менее 8 биоптатов слизистой пищевода [15]. В настоящее время все рекомендации, за исключением рекомендаций BSG, для подтверждения диагноза пищевода Барретта требуют наличия кишечной метаплазии. Тем не менее, в недавнем руководстве ACG рассматривается вопрос о правомочности подозрения на пищевод Барретта без подтверждения кишечной метаплазии и предлагается повторная эндоскопия через 1-2 года для подтверждения или опровержения диагноза.

Скрининг пищевода Барретта

Показания к скринингу пищевода Барретта в литературе точно не описаны, ограничены нехваткой научных данных, подтверждающих необходимость этого мероприятия. Тем не менее, в пользу важности проведения скрининга говорит ряд на-

Табл. 1

Диагностические критерии пищевода Барретта

Руководство	Длина	Гистология
AGA (Американская гастроэнтерологическая ассоциация)	Любая длина	Кишечная метаплазия
ASGE (Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии)	Нет	Кишечная метаплазия
BSG (Британское общество гастроэнтерологов)	≥ 1 см	Цилиндрический эпителий
Австралийские рекомендации	Любая длина	Кишечная метаплазия
ACG (Американская коллегия гастроэнтерологов)	≥ 1 см	Кишечная метаплазия
ESGE (Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии)	≥ 1 см	Кишечная метаплазия

блюдательных исследований, которые показали, что диагностика пищевода Барретта до постановки диагноза аденокарциномы пищевода повышает выживаемость больных, хотя более 90% пациентов с аденокарциномой пищевода не имеют предшествующего анамнеза пищевода Барретта [16]. Распространенность пищевода Барретта в общей популяции в целом низка, и, к сожалению, приблизительно у 40% пациентов с аденокарциномой пищевода нет в анамнезе симптомов ГЭРБ. Кроме того, в настоящее время проведение скрининга ограничено только использованием метода эндоскопии белого света высокой четкости. Разрабатывается множество других методов, которые могут снизить стоимость скрининга, тем самым делая его более доступным для широких слоев населения без чрезмерных затрат.

Профессиональные рекомендации ASGE 2018 года в разделе скрининга пищевода Барретта рассматривали следующие вопросы:

1. Следует ли проводить скрининг пищевода Барретта в общей популяции?
2. Должен ли скрининг пищевода Барретта предлагаться определенным лицам?
3. Следует ли повторять скрининг пищевода Барретта, если при первоначальном обследовании он не был диагностирован?

Следует ли проводить скрининг среди населения в целом?

Рекомендации всех стран сходятся в том, что скрининг пищевода Барретта в общей популяции, аналогичный скринингу по поводу рака толстой кишки, проводить не следует. Это связано с высокими финансовыми затратами и низким уровнем распространенности этого заболевания.

Нужно ли проводить скрининг пищевода Барретта отдельным категориям пациентов?

Начиная с Руководства по практике AGA в 2011 году, концепция скрининга пациентов с множественными факторами риска была распространена по всему миру, за исключением Азии, где распространенность как аденокарциномы пищевода Барретта, так и аденокарциномы пищевода низкая [17].

К общим факторам риска пищевода Барретта относятся:

- возраст старше 50 лет
- мужской пол
- европеоидная раса
- наличие постоянных симптомов ГЭРБ на протяжении более 6 месяцев
- ожирение, особенно при повышенном накоплении внутрибрюшного жира
- подтвержденный семейный анамнез пищево-

да Барретта или аденокарциномы пищевода у родственников первой степени

Курение признается фактором риска пищевода Барретта не во всех руководствах, хотя большая часть фактических данных свидетельствует о том, что курение больного как в период осмотра, так и в анамнезе, является фактором риска развития аденокарциномы пищевода. BSG рекомендует применять пороговое значение для числа факторов риска: предлагаются три или более факторов риска у лиц с хроническими симптомами ГЭРБ, а в руководстве ACG рекомендуется учитывать два или более факторов риска для мужчин с хроническими или частыми симптомами ГЭРБ.

Руководство ACG не рекомендует проводить скрининг у женщин с постоянными симптомами ГЭРБ, но предполагает, что его можно проводить пациенткам, у которых есть несколько факторов риска.

Следует ли повторять скрининг пищевода Барретта, если результат первоначального обследования отрицательный?

Существует единое мнение о том, что если при первоначальном осмотре пищевод Барретта не выявлен, то повторное обследование больного не показано.

Наблюдение за пищеводом Барретта

Все действующие практические рекомендации рекомендуют эндоскопическое наблюдение за пищеводом Барретта для выявления рака на более ранней и потенциально излечимой стадии. Эта концепция подтверждается многочисленными наблюдательными исследованиями. Главными проблемами в данном вопросе являются:

1. Какую эндоскопическую технику следует использовать?
2. Стоит ли применять передовые технологии визуализации?
3. Каков оптимальный протокол взятия биоптатов?
4. Как следует подтверждать дисплазию?
5. Каков оптимальный интервал наблюдения за пищеводом Барретта без дисплазии?
6. Показано ли применение биомаркеров повышенного риска аденокарциномы пищевода?
7. Когда следует прекращать наблюдение за пациентами с пищеводом Барретта?

Какую эндоскопическую технику следует использовать?

В настоящее время широко распространено мнение, что эндоскопическое наблюдение оптимально выполнять с помощью эндоскопии белого света высокого разрешения.

Какова роль передовых технологий обработки изображений?

Значительная работа была проделана в разработке передовых технологий визуализации, чтобы помочь в выявлении дисплазии или раннего рака. В то время как ACG при наблюдении за пищеводом Барретта рекомендует использовать электронную (виртуальную) хромоэндоскопию, другие рекомендации не поддерживают использование этого метода, как и других современных методов визуализации, таких как хромоэндоскопия, конфокальная лазерная эндомикроскопия, объемная лазерная эндомикроскопия или аутофлуоресцентная визуализация.

Каков должен быть оптимальный протокол биопсии?

Во всем мире существует единое мнение о том, что Сизтловский протокол четырехквadrантной биопсии каждые 2 см по всей длине сегмента Барретта является оптимальным методом получения биоптатов. В руководствах ACG, AGA и Австралии у пациентов с известной или подозреваемой дисплазией рекомендуется взятие биоптатов через каждые 1 см. Существует также общее мнение, что следует производить прицельные биопсии из любых аномалий слизистой оболочки. Для описания поражений слизистой оболочки ESGE и BSG рекомендуют использовать Парижскую классификацию. Брать био-

птаты в зонах эрозивного эзофагита ESGE и ACG не рекомендуют.

Как следует подтверждать дисплазию?

Существует общее мнение, что обнаружение дисплазии требует подтверждения со стороны второго патологоанатома, имеющего опыт в диагностике патологии ЖКТ. BSG предполагает, что использование иммуногистохимического окрашивания p53 может улучшить воспроизводимость диагноза дисплазии, но другие рекомендации не предлагают использование дополнительных методов окрашивания.

Каков интервал наблюдения при недиспластическом пищеводе Барретта?

Все изданные рекомендации сходятся в том, что необходимо наблюдение при пищеводе Барретта без дисплазии. Рекомендации ACG, ASGE и AGA считают показанным наблюдение у пациентов с недиспластическим пищеводом Барретта с интервалом в 3–5 лет. Однако, учитывая новые данные, свидетельствующие о более высоком риске прогрессирования опухоли при более длинных сегментах пищевода Барретта, в руководствах ESGE, Австралии и BSG интервалы наблюдения привели в зависимость

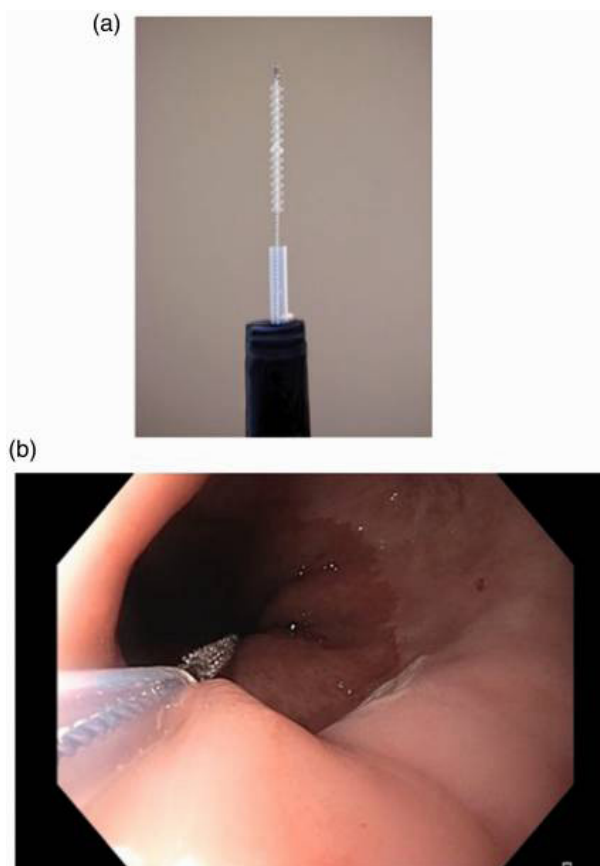


Рис. 1. Метод широкозонного трансэпителиального забора материала WATS-3D. а - абразивная щётка, б - процесс отбора образцов [27]

от длины сегмента пищевода Барретта. Так, по рекомендациям ESGE, наблюдение для сегментов 1–3 см необходимо проводить 1 раз в 5 лет, для сегментов 3–10 см – 1 раз в три года, и для всех пациентов с сегментами длиннее 10 см рекомендовано направление для диагностики и определения тактики лечения в специализированный экспертный центр. Руководства, принятые в Австралии и BSG, рекомендуют 3–5-летние интервалы для сегментов длиной до 3 см и 2–3-летние интервалы для сегментов длиннее 3 см.

Каково значение биомаркеров повышенного риска аденокарциномы пищевода?

Большие усилия были затрачены на выявление биомаркеров повышенного риска дисплазии в пищеводе Барретта. Однако, только Британское общество гастроэнтерологов рекомендует использование иммуногистохимического окрашивания p53 в качестве вспомогательного средства диагностики дисплазии. AGA, BSG, ACG не рекомендуют применение биомаркеров повышенного риска при выявлении дисплазии у пациентов с пищеводом Барретта.

Когда следует прекратить наблюдение?

ESGE рекомендует прекратить наблюдение у пациентов в возрасте 75 лет, если у них нет признаков дисплазии. Однако этот возраст выбран произвольно, и в отдельных случаях он может быть продлён до 80 лет. ACG, BSG и ASGE рекомендуют проводить наблюдение только в том случае, если пациент является кандидатом на эндоскопическое вмешательство. BSG при проведении наблюдения рекомендует также учитывать способность больного переносить повторные эндоскопии.

Консервативная и хирургическая тактика при пищеводе Барретта

При выборе тактики у пациентов с пищеводом Барретта без дисплазии часто возникают следующие практические вопросы:

1. Как следует лечить рефлюкс?
2. Есть ли роль химиопрофилактики?

Какова тактика при рефлюксной болезни и пищеводе Барретта без дисплазии?

Существует общее мнение, что рефлюкс у пациентов Барретта следует лечить так же, как и у остальных пациентов с ГЭРБ, то есть приёмом препаратов один раз в день.

Повышение дозы до двух раз в день рекомендует только при неэффективности лечения препаратами группы ИПП. Тем не менее, единого соглаше-

ния о тактике ведения бессимптомных пациентов, которые не получают лечения, нет. ACG рекомендует таким больным рутинный приём ИПП даже при отсутствии симптомов, в то время как все другие рекомендации считают необходимым приём ИПП только при наличии симптоматики.

Антирефлюксная хирургия ранее считалась показанной при пищеводе Барретта с целью предотвращения развития аденокарциномы пищевода. Тем не менее, данных, подтверждающих необходимость оперативного лечения недостаточно. Поэтому существует единое мнение, что показания к антирефлюксным операциям при пищеводе Барретта такие же, как и у других пациентов с ГЭРБ, а именно ограничены пациентами с неэффективностью терапии ИПП.

Показана ли химиопрофилактика Барреттовского рака?

Эпидемиологические исследования показывают, что такие препараты, как аспирин, НПВП и статины могут уменьшать риск развития аденокарциномы пищевода. Однако, учитывая отсутствие поддерживающих данных и возможные осложнения, ни одно современное руководство не рекомендуют рутинное использование этих лекарств с целью химиопрофилактики рака. AGA указывает, что, поскольку у пациентов с пищеводом Барретта повышена сердечно-сосудистая смертность, у них следует оценить сердечно-сосудистые риски и, если необходимо, следует назначить аспирин.

Эндоскопическое лечение дисплазии

Возможно, наиболее яркие достижения в лечении пациентов с пищеводом Барретта произошли за последние годы в области эндоскопического лечения этого состояния.

При эндоскопическом лечении необходимо решать следующие вопросы:

1. Какова тактика эндоскописта при видимых повреждениях?
2. Какова роль эндоскопического лечения при недиспластическом пищеводе Барретта?
3. Какова роль эндоскопического лечения при дисплазии низкой степени?
4. Какова роль эндоскопического лечения при высокой степени дисплазии?
5. Какова роль эндоскопического лечения при внутримышечной карциноме?
6. Какова роль эндоскопического лечения при подслизистой аденокарциноме?
7. Где должна проводиться эндоскопическая терапия?

Тактика при видимых повреждениях

Узловатые повреждения и видимые аномалии следует удалять методом эндоскопической резек-

ции, поскольку это обеспечивает оптимальное стадирование для выбора дальнейшего лечения. Сложным вопросом здесь является проблема диагностики изъязвлений слизистой, которые могут представлять собой как следствие нелеченного рефлюкса, так и новообразования. Австралийские рекомендации предлагают при изъязвлении проводить биопсию, и, если она отрицательна по неоплазии, повторять биопсию после курса терапии ИПП.

Эндоскопическое лечение при недиспластическом пищеводе Барретта

Еще в 2011 году AGA предложила, чтобы радиочастотная абляция (РЧА) с или без ЭРС считалось одним из вариантов лечения пациентов с пищеводом Барретта, у которых повышенный риск прогрессирования до ДВС / аденокарциномы. Однако AGA не уточняла критерии повышенного риска. Аналогичным образом, ASGE рекомендовало рассмотреть возможность эндоскопической абляции для «избранных» лиц, которые подвержены высокому риску, например, с семейной историей аденокарциномы пищевода. Тем не менее, последующие руководства, опубликованные после 2012 года, в том числе австралийские, ACG и ESGE, не рекомендуют использовать эндоскопическое лечение при недиспластическом пищеводе Барретта, учитывая низкий риск прогрессирования рака у этих пациентов, а также из-за высокой стоимости и возможными осложнениями эндоскопической абляции.

Эндоскопическое лечение при дисплазии низкой степени?

Тактика при дисплазии низкой степени в последние годы значительно изменилась в связи с данными многочисленных исследований, посвященных течению дисплазии низкой степени, а также появлению данных клинических и обсервационных исследований, подтверждающих важную роль эндоскопической абляции у тщательно отобранных пациентов с ДНС. Впервые эндоскопическое лечение как альтернативу наблюдению у пациентов с подтвержденной ДНС стали рассматривать AGA и ASGE. Впоследствии, ACG в 2016 году и ESGE в 2017 году рекомендовали эндоскопическую абляцию ДНС как предпочтительный подход, а пересмотр директивы BSG теперь рекомендует абляцию в качестве одного из вариантов лечения [18]. По мере того, как наши знания по пищеводу Барретта развивались, критерии для проведения РЧА стали более строгими и теперь включают следующие компоненты: (а) подтверждение экспертом-патологоанатомом (гистологом) и (б) обязательное повторное подтверждающее обследование, как рекомендуют ESGE, BSG, и австралийские руководства [19].

Эндоскопическое лечение при дисплазии высокой степени?

Все рекомендации считают показанной эндоскопическую абляцию при ДВС, включающую резекцию любой узловой дисплазии с последующей эндоскопической абляцией остальной части сегмента Барретта с целью полной ликвидации сегмента Барретта.

Эндоскопическое лечение при внутрислизистой аденокарциноме

Учитывая данные о результатах эндоскопического лечения, имеющиеся на сегодняшний день, а также осложнения после эзофагэктомии, все руководства рекомендуют эндоскопическое удаление узловой части аденокарциномы с последующей эндоскопической резекцией оставшегося сегмента Барретта, и указывают, что такой подход является предпочтительным по сравнению с эзофагэктомией.

Эндоскопическое лечение при подслизистой аденокарциноме

Раньше подслизистая аденокарцинома рассматривалась как состояние, не подходящее для эндоскопического вмешательства. Сейчас эта точка зрения претерпела определённые изменения. ESGE рекомендует при подслизистой аденокарциноме проводить эндоскопическое лечение только у пациентов, которым не показано хирургическое лечение, а также отвечают следующим критериям:

инвазия <500 мкм

хорошая или умеренная степень дифференцировки

отсутствие лимфо-сосудистой инвазии и четкие глубокие края.

В 2016 году ACG рекомендовала эндоскопическое лечение подслизистой аденокарциномы как альтернативу эзофагэктомии. Перед началом эндоскопического лечения было рекомендовано проведение многопрофильной консультации специалистов. Австралийское руководство рекомендует проводить эндоскопическую терапию подслизистой аденокарциномы только в условиях противопоказаний к операции. BSG также рекомендует эндоскопическую терапию как вариант лечения у пациентов с высоким хирургическим риском и хорошим прогнозом для поражений слизистой.

Где должна проводиться эндоскопическая терапия?

Эндоскопическое лечение дисплазии и раннего рака следует проводить в центрах третичного уровня помощи с достаточным объемом и междисциплинарным опытом в лечении дисплазии и раннего рака.

Рекомендации Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии по скринингу и наблюдению при пищеводе Барретта от 2019 г

Тактика наблюдения при недиспластическом пищеводе Барретта

У пациентов с недиспластическим пищеводом Барретта ASGE проведение эндоскопического наблюдения считается более перспективным, чем отсутствие наблюдения [20].

Скрининг при пищеводе Барретта

Существует недостаточно доказательств эффективности скрининга пищевода Барретта. Тем не менее, если проводится скрининг-эндоскопия на наличие пищевода Барретта, ASGE предлагает выделять группу риска развития пищевода Барретта. К лицам, имеющим высокий риск развития данного состояния, ASGE относит лиц с семейным анамнезом аденокарциномы пищевода или пищевода Барретта, а также пациентов с ГЭРБ, имеющих, как минимум, ещё один фактор риска [21].

Показания к проведению хромоэндоскопии с целью повышения частоты выявления дисплазии у пациентов с пищеводом Барретта

У пациентов с пищеводом Барретта, находящихся под наблюдением, ASGE рекомендует использовать хромоэндоскопию или виртуальную хромоэндоскопию в дополнение к эндоскопии белого света и образцам биопсии, полученным с использованием протокола Сизтла. По мнению ASGE, рекомендуемый метод даёт более качественные результаты по сравнению с биоптатами, полученными с использованием только эндоскопии белого света и протокола Сизтла [22].

Показания к проведению конфокальной лазерной эндомикроскопии при пищеводе Барретта

У пациентов с пищеводом Барретта, находящихся под наблюдением по поводу дисплазии, ASGE в настоящее время не рекомендует использовать метод конфокальной лазерной эндомикроскопии. По мнению экспертов ASGE, в плане повышения качества диагностики дисплазии при пищеводе Барретта, конфокальная лазерная эндомикроскопия не имеет существенных преимуществ перед эндоскопией белого света с отбором биоптатов по протоколу Сизтла [23].

Показания к проведению эндоскопического УЗИ при пищеводе Барретта

У пациентов с пищеводом Барретта с дисплазией или ранней аденокарциномой пищевода, ASGE не рекомендует рутинное использование эндоскопического УЗИ для дифференциации патологии сли-

зистой и подслизистой оболочек пищевода [24].

Показания к проведению широкозонного трансэпителиального забора материала при пищеводе Барретта с целью повышения качества выявления дисплазии

У пациентов с известным или подозреваемым пищеводом Барретта ASGE, в дополнение к эндоскопии белого света со взятием биопсий по протоколу Сизтла, предлагает использовать новый цитологический метод широкозонного трансэпителиального забора материала (WATS-3D Wide Area Transepithelial Sample Biopsy With 3-Dimensional Computer-Assisted Analysis) (Рис. 1).

В отличие от традиционных цитологических методов, которые дают возможность получать только поверхностные отслоившиеся клетки, WATS использует абразивную щётку для отбора образцов эпителия полной толщины и был разработан для последовательного отбора более глубоких слоев более прочно прикрепленного железистого эпителия при пищеводе Барретта. WATS позволяет получить обширную трансэпителиальную выборку с последующим трехмерным компьютерным анализом.

Такая комбинация, по мнению специалистов ASGE, имеет преимущества по сравнению с одной только эндоскопией белого света с отбором биоптатов по Сизтлскому протоколу [25].

Показания к проведению объемной лазерной эндомикроскопии при наблюдении за пациентами с пищеводом Барретта

Рекомендация ASGE. В настоящее время недостаточно доказательств для того, чтобы давать рекомендации за или против рутинного использования объемной лазерной эндомикроскопии при наблюдении за пациентами с пищеводом Барретта [26].

Выводы

- В настоящее время формируется общее мнение экспертов, что при постановке диагноза пищевода Барретта не рекомендуется проводить биопсию нерегулярной Z-линии при отсутствии видимой аномалии слизистой, что связано с низким риском прогрессирования аденокарциномы пищевода у этих пациентов.
- Скрининг пищевода Барретта в общей популяции проводить не рекомендуется, но для пациентов с множественными факторами риска во всем мире скрининг считается показанным.
- Всеми развитыми странами признана необходимость эндоскопического наблюдения при пищеводе Барретта. Её следует проводить методом эндоскопии белого света высокого разрешения с применением протокола биопсии по Сизтлу. Гистологический диагноз должен подтверждаться экспертом-гистологом, имеющим специализацию в области патологии ЖКТ.
- Возникает растущий интерес к адаптации ин-

тервалов наблюдения в зависимости от длины сегмента пищевода Барретта. Возможно, при более длинных сегментах следует рекомендовать более короткие интервалы наблюдения, а для более коротких сегментов – более продолжительные интервалы.

- Во всем мире существует единодушное мнение о том, что для лечения пищевода Барретта следует использовать ИПП-терапию один раз в день. Повышение дозы до двух раз в день показано тем пациентам, у которых сохраняется симптоматика ГЭРБ. О тактике консервативного лечения у бессимптомных пациентов, не получающих лечения на момент обращения к врачу, пока нет единого мнения.

- Существует консенсус по поводу важной роли эндоскопического лечения при дисплазии и ранней аденокарциноме пищевода. Оно должно осуществляться в центрах третичного уровня медицинской помощи с достаточным объемом больных и хорошим междисциплинарным опытом в лечении дисплазии и раннего рака пищевода.

Литература

1. Пивакин В.Т., Маев В.П., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьяну О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шенгулин А.А., Лапина Т.А., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев А.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;1027(1004):1075-1095. <https://doi.org/10.1010.22416/1382-4376-2017-1027-1004-1075-1095>
2. Shaheen Nicholas J, Falk Gary, Prasad G, Gerson Lauren. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. American Journal of Gastroenterology: January 2016 Volume 111 Issue 1001 p 1030–1050. doi: 10.1010.1038/ajg.2015.1322
3. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy. 2017;49:191–198.
4. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. American College of gastroenterology. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol. 2016;111:30–50.
5. Whiteman DC, Appleyard M, Babin FF, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30:804–820.
6. Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. Gut. 2016;65:1402–1415.
7. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut. 2014;63:7–42. 2012;76:1087–1094.
8. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS, et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. Gastrointest Endosc. 2012;76:1087–1094.
9. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology. 2011;140:1084–1091.
10. Michelle Clermont, Gary W. Falk. Clinical Guidelines Update on the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Dig. Dis. Sci. 2018 Aug 1001;1063(1008)2122-2128
11. ASGE standards of practice committee et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. Gastrointestinal Endoscopy, Vol. 1090, Issue 1003, P. 1335–1359.e2
12. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. Gastroenterology. 2006;131:1392–1399.
13. Ganç RA, Allen JI, Leon S, Batts KP. Barrett's esophagus is frequently over diagnosed in clinical practice: results of the Barrett's Esophagus Endoscopic Revision (BEER) study. Gastrointest Endosc. 2014;79:565–573.
14. Thota PN, Vennalaganti P, Vennalaganti S, et al. Low risk of high-grade dysplasia or esophageal adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus less than 1 cm (irregular Z Line) within 5 years of index endoscopy. Gastroenterology. 2017;152:987–992.
15. Harrison R, Perry I, Haddadin W, et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. Am J Gastroenterol. 2007;102:1154–1161.
16. Bhat SK, McManus DT, Coleman HG, et al. Oesophageal adenocarcinoma and prior diagnosis of Barrett's oesophagus: a population-based study. Gut. 2015;64:20–25.
17. Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. Gut. 2016;65:1402–1415.
18. di Pietro M, Fitzgerald RC. BSG Barrett's guidelines working group. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. Gut. 2018;67:392–393.
19. Kaczka DA, Falk GW. Management of low-grade dysplasia in Barrett's Esophagus: incremental progress continues. Gastroenterology. 2017;152:928–932.
20. Codipilly DC, Chandar AK, Singh S, et al. The effect of endoscopic surveillance in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2018;154:2068-1086.
21. Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2010;1105:1729; quiz 1738
22. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;1011:1562-1070.
23. ASGE Technology Committee; Thosani N, Abu Dayyeh BK, Sharma P, et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations thresholds for adopting real-time imaging-assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2016;1083:1684-1098.
24. Qumseya BJ, Brown J, Abraham M, et al. Diagnostic performance of EUS in predicting advanced cancer among patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia/early adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2015;1081:1865-1074.
25. Anandasabapathy S, Sontag S, Graham DY, et al. Computer-assisted brush-biopsy analysis for the detection of dysplasia in a high-risk Barrett's esophagus surveillance population. Dig Dis Sci 2011;1056: 1761-1006.
26. Qumseya BJ, Gendy S, Qumseyeh Y, et al. Marginal increase in dysplasia detection and very high false positive rate for volumetric laser endomicroscopy in Barrett's esophagus: systemic review and meta-analysis (abstract). Gastrointest Endosc 2017;1085:AB554.
27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987273/>

Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий: модификация липидов с целью снижения кардиоваскулярного риска

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

Recommendations of the European association of cardiologists and the European association of atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia: lipid modification to reduce cardiovascular risk

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

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

Ключевые слова: клинические практические рекомендации, дислипидемии, кардиоваскулярный риск

Резюме

Рекомендации европейской ассоциации кардиологов и европейской ассоциации атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий: модификация липидов с целью снижения кардиоваскулярного риска

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

В 2019 г. Европейская ассоциация кардиологов совместно с Европейской ассоциацией атеросклероза представила на конгрессе Европейского общества кардиологов обновленные рекомендации

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

по диагностике и лечению дислипидемий. Цель их формирования – использование последних достижений медицинской науки по модификации липидов, как центрального вмешательства в улучшении сердечно-сосудистого прогноза и снижении смертности. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациента основывается на оценке суммарного кардиоваскулярного риска – чем он выше, тем активнее должны быть меры профилактики. Впервые предложены калиброванные версии шкалы SCORE для европейских регионов различного кардиоваскулярного риска. Сформулированы клинические группы различного сердечно-сосудистого риска, для каждой из которых предложены индивидуальные целевые уровни липидов.

В качестве модификаторов риска у бессимптомных пациентов низкого или умеренного риска рассматриваются данные современных методов визуализации сердечно-сосудистой системы, а также определение коронарного кальция. Изменилась позиция европейских экспертов в отношении показаний для инициации медикаментозной липидснижающей терапии. Так, пациентам любого уровня риска, даже низкого и умеренного, если исходный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности превышает его целевые показатели, рекомендованы не только модификация образа жизни, но и использование медикаментозной коррекции.

Медикаментозная коррекция гиперхолестеринемии предполагает высокоинтенсивную терапию статинами в максимально переносимых дозах, а также возможное применение комбинированной терапии с добавлением эзимибы и блокаторов PCSK9. В европейских рекомендациях 2019 г. подробно обсуждаются особенности модификации липидов в отдельных клинических ситуациях.

Ключевые слова: клинические практические рекомендации, дислипидемии, кардиоваскулярный риск.

Abstract

Recommendations of the European association of cardiologists and the European association of atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia: lipid modification to reduce cardiovascular risk

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

In 2019, the European Association of cardiologists together with the European Association of atherosclerosis presented at the Congress of the European society of cardiology updated recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia. The purpose of their formation is to use the latest achievements of medical science on lipid modification as a central intervention in improving cardiovascular prognosis and reducing mortality. Prevention of cardiovascular diseases in the patient is based on the assessment of the total cardiovascular risk – the higher it is, the more active the preventive measures should be. For the first time, calibrated versions of the SCORE scale for European regions of different cardiovascular risk were proposed. Clinical groups of different cardiovascular risk are formulated, for each of which individual target lipid levels are proposed.

As risk modifiers in asymptomatic patients of low or moderate risk, the data of modern methods of visualization of the cardiovascular system, as well as the definition of coronary calcium, are considered. The position of European experts regarding indications for initiation of drug lipid-lowering therapy has changed. Thus, patients of any risk level, even low and moderate, if the initial level of low-density lipoprotein cholesterol exceeds its target values, are recommended not only lifestyle modification, but also the use of drug correction.

Drug correction of hypercholesterolemia involves high-intensity statin therapy in the maximum tolerated doses, as well as the possible use of combination therapy with the addition of ezetimibe and PCSK9 blockers. The 2019 European guidelines discuss in detail the features of lipid modification in selected clinical situations.

Key words: clinical guidelines, dyslipidemia, cardiovascular risk.

В сентябре 2019 г. Европейская ассоциация кардиологов (ESC) совместно с Европейской ассоциацией атеросклероза (EAS) представила на конгрессе Европейского общества кардиологов обновленные рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий [1].

Уже в названии документа прослеживается основная цель его формирования – использование последних достижений медицинской науки по модификации липидов, как центрального вмешатель-

ства в улучшении сердечно-сосудистого прогноза и снижении смертности. Отмечается, что сердечно-сосудистые заболевания, главным компонентом которых являются болезни, ассоциированные с атеросклерозом ежегодно приводят к более, чем четырем миллионам смертей в странах Европы и Российской Федерации, в том числе. Пропорционально растет количество пациентов, переносящих первое сердечно-сосудистое событие, увеличивается распространенность таких факторов риска, как сахарный диа-

бет и ожирение [2].

Значимость активной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является неоспоримой и должна обеспечиваться на популяционном уровне путем поощрения здорового образа жизни и на индивидуальном уровне у пациентов высокого риска, путем коррекции таких факторов риска, как холестерин ЛПНП и артериальное давление [3].

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациента основывается на оценке суммарного кардиоваскулярного риска – чем он выше, тем активнее должны быть меры профилактики. Шкала SCORE, используемая у здоровых лиц старше сорока лет, которая оценивает 10-летний кумулятивный риск первого фатального атеросклеротического события, по-прежнему, рассматривается как центральный подход в оценке общего риска сердечно-сосудистых заболеваний. В рекомендациях 2019 г. отмечается, что данная шкала требует калибровки с учетом динамики уровня сердечно-сосудистой смертности и распространенности факторов риска в различных европейских странах [4]. Приведены калиброванные версии шкалы SCORE для европейских регионов высокого кардиоваскулярного риска и регионов, где уровень сердечно-сосудистой смертности значительно ниже. В Российской Федерации должна использоваться калиброванная версия стран высокого риска, где при сочетании определенного уровня артериального давления, общего холестерина крови у курящих или не курящих пациентов определенного возраста и пола риск фатального события значительно выше, чем при таком же сочетании вышеперечисленных факторов в регионах Европы низкого риска (рис 1).

У пациентов, имеющих клинические признаки очень высокого или высокого риска, применение шкалы SCORE не рекомендуется, активность модификации липидов определяется клиническими критериями сердечно-сосудистого риска с достижением соответствующего целевого уровня липидов. Так, в категорию очень высокого риска отнесены пациенты с установленным сердечно-сосудистым заболеванием (острый коронарный синдром, ИБС, коронарная или другая реваскуляризация, инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), поражение периферических артерий); пациенты с однозначно документированной коронарной болезнью при визуализации, включая значимую атеросклеротическую бляшку при коронаро-ангиографии или КТ-коронарографии (многососудистое поражение коронарных артерий со стенозами более 50% в двух больших эпикардиальных артериях) или аналогичное поражение, выявленное при УЗИ сонных артерий; пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) со СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; пациенты, имеющие 10-летний риск по шкале SCORE ≥ 10%. Впервые в протоколе 2019 г. европейские эксперты разделили большую популяцию больных сахарным диабетом (СД) на несколько категорий различного уровня кардиоваскулярного риска. Так, к пациентам очень

высокого риска отнесены больные 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. Также впервые в рекомендациях 2019 г. в категорию очень высокого риска отнесены пациенты с подтвержденной семейной гиперхолестеринемией в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска.

О высоком кардиоваскулярном риске свидетельствует наличие у пациента значительно повышенного одного из факторов риска, таких как холестерин ≥ 8 ммоль/л или АД ≥ 180/110 мм.рт.ст.; сахарного диабета без поражения органов-мишеней и длительностью заболевания более 10 лет в сочетании с одним дополнительным фактором риска; ХБП со СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²; семейная гиперхолестеринемия без сердечно-сосудистых заболеваний или факторов риска; определенный по шкале SCORE 10-летний риск более 5% и менее 10%.

Сердечно-сосудистый риск рассматривается как умеренный у молодых пациентов с СД 1 типа моложе 35 лет или СД 2 типа моложе 50 лет с длительностью СД менее 10 лет и не имеющих других факторов риска, а также у пациентов, имеющих по шкале SCORE 10-летний риск более 1% и менее 5%; 10-летний риск менее 1% по шкале SCORE трактуется как низкий [1].

В рекомендациях 2019 г. отдельный раздел посвящен обсуждению современных методов визуализации сердечно-сосудистой системы с целью дополнительной оценки сердечно-сосудистого риска. Так, выявленные у пациентов низкого или умеренного риска при ультразвуковом исследовании сонных и/или бедренных артерий атеросклеротические бляшки, следует рассматривать как модификатор риска, и у таких пациентов может быть принято решение о назначении медикаментозной липидснижающей терапии [5]. Аналогично модификатором риска является и определение коронарного кальция у бессимптомных пациентов низкого или умеренного риска [6]. В то же время, европейские эксперты отказались от использования с целью оценки риска такого показателя как толщина комплекса интима-медиа сонных артерий [7].

Одной из основных новых позиций стало принятие решение о значительном снижении целевых уровней ХС ЛПНП. Этому способствовали данные доказательной медицины, которые были получены в ходе рандомизированных клинических исследований последних лет. Изучение клинических эффектов комбинированной терапии статинов и эзимиба, а так же ингибиторов PCSK 9 подтвердили возможность достижения более низких уровней ХС ЛПНП, чем при использовании даже максимальной дозы статинов. При этом было доказано, что снижение этого параметра даже ниже 1,0 ммоль/л не вызывает никаких неблагоприятных последствий и сопровождается улучшением кардиоваскулярного прогноза, и тезис «чем ниже уровень холестерина,

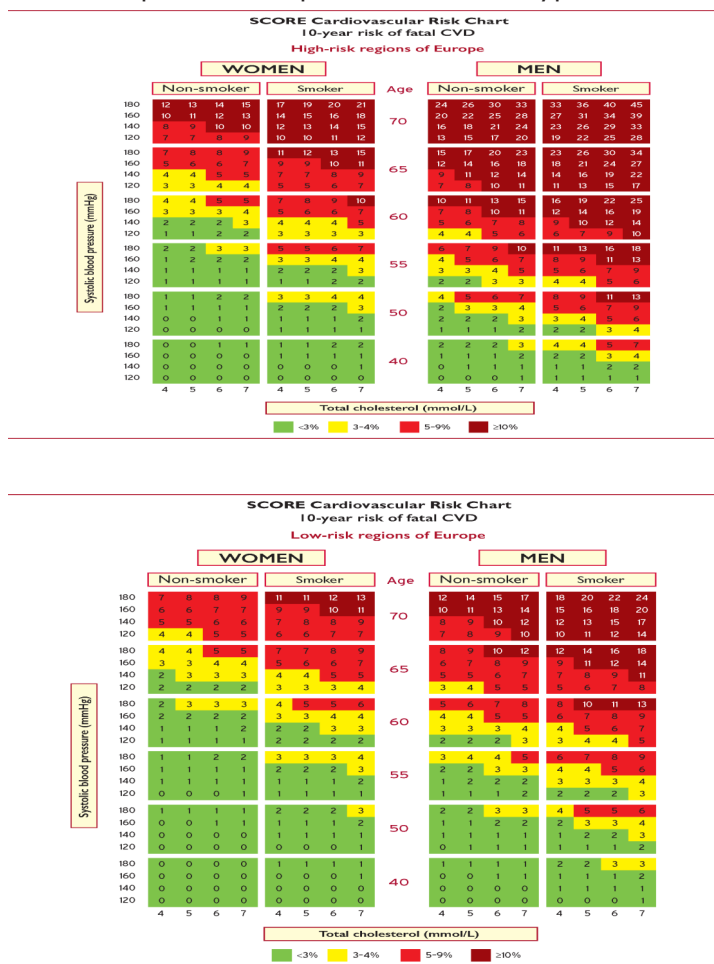


Рис.1. Калиброванные версии шкалы SCORE для стран Европы, в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска.

тем лучше сердечно-сосудистый прогноз» остается по-прежнему актуальным. Так, для пациентов очень высокого риска рекомендовано снижение ХС ЛПНП не менее чем на 50% от исходного (не зависимо от того каким он был до назначения терапии), целевое значение этого показателя менее 1,4 ммоль/л.

При обсуждении целевого уровня ХС ЛПНП европейские эксперты обращают внимание, что категория пациентов очень высокого риска является неоднородной, и в этой категории предложено выделять отдельную подгруппу 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 них рекомендовано использование наиболее высокоинтенсивной терапии и достижение целевого уровня ХС ЛПНП менее 1.0 ммоль/л.

Целевой уровень ХС ЛПНП у пациентов высокого риска, по сравнению с предыдущей версией европейских рекомендаций 2016 г. также снижен. Им рекомендовано достижение ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и также снижение данного показателя не менее, чем на 50% от любого исходного уровня. Для пациентов с умеренным риском рекомендовано достижение ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л, при низ-

ком сердечно-сосудистом риске менее 3,0 ммоль/л, и снижение этого показателя может быть менее, чем на 50%. При этом важно отметить, что в Российских Национальных клинических рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена еще в 2017 г. впервые в Европе были обозначены целевые уровни ХС ЛПНП для пациентов очень высокого риска менее 1,5 ммоль/л [8].

Изменилась позиция европейских экспертов в отношении показаний для инициации медикаментозной липидснижающей терапии. Так, пациентам любого уровня риска, даже низкого и умеренного, если исходный уровень ХС ЛПНП превышает его целевые показатели, рекомендованы не только модификация образа жизни, но и использование медикаментозной коррекции [1].

Медикаментозная коррекция гиперхолестеринемии предполагает высокоинтенсивную терапию статинами в максимально переносимых дозах (IA). Если при использовании максимально переносимых доз статинов целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, рекомендуется добавить блокатор всасывания холестерина в кишечнике – эзитимиб, он также может быть рассмотрен при непереносимости или противопоказаниях к терапии статинами (IB). В настоящее время в Российской Федерации зарегистри-

стрированы к применению не только самостоятельные формы выпуска эзитимиба, но и первая фиксированная комбинация розувастатина и эзитимиба (Розулип плюс).

Механизм действия эзитимиба обусловлен ингибированием всасывания экзогенного и желчного холестерина в ворсинчатом эпителии тонкого кишечника, что достигается посредством блокирования специфического белка, способствующего транспорту холестерина из просвета кишечника. Эффективность и безопасность комбинированной терапии статина и эзитимиба была оценена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IMPROVE-IT. Добавление не-статинового препарата позволило достигнуть значительно более низких уровней ХС ЛПНП, чем использование максимальной дозы статинов. При этом наблюдался такой же позитивный эффект. У пациентов, достигших уровня ХС ЛПНП 1,63 ммоль/л, было отмечено достоверно меньше сердечно-сосудистых событий, чем у больных с уровнем ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л [9].

У пациентов очень высокого риска, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут комбинацией статина и эзитимиба, рекомендуется к лечению добавить использование ингибитора PCSK9. Белок организма человека PCSK9 играет роль фермента, подавляющего активность рецепторов ЛПНП клеток печени, при этом клетки печени не способны распознавать и утилизировать ЛПНП, и их уровень в крови возрастает. Создание нового класса гиполипидемических препаратов, представляющих собой моноклональные антитела к белку PCSK9, позволяет значительно снизить уровень ХС ЛПНП, что так же способствует снижению риска сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов [10].

Для лечения гипертриглицеридемии по-прежнему препаратами первого ряда являются статины, позволяющие улучшать прогноз. Лекарственная терапия должна быть рассмотрена у больных высокого риска, имеющих уровень триглицеридов более 2,3 ммоль/л (200 мг/дл). У пациентов высокого риска на фоне лечения статином может быть добавлена ω -3 ПНЖК (icosapent ethyl), а также использована комбинация статина и фенофибрата или безафибрата.

В европейских рекомендациях подробно обсуждаются особенности модификации липидов в отдельных клинических ситуациях. Наиболее крупной категорией пациентов, нуждающихся в интенсивной липидснижающей терапии, являются больные ишемической болезнью сердца. Статины представляют собой одну из обязательных составных частей стратегии базисной терапии ИБС, целью которой является улучшение прогноза. У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и у больных после перенесенной реваскуляризации коронарных артерий, липидснижающая терапия должна быть наиболее интенсивной. Высокие дозы статинов необходимо назначить как можно раньше

и продолжить в дальнейшем всем больным ОКС, независимо от исходных уровней липидов. Контроль уровня ХС ЛПНП у таких пациентов рекомендует-ся провести через 4-6 недель с целью анализа его снижения более чем на 50% и достижения уровня менее 1,4 ммоль/л. Если через 4-6 недель целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут на максимальной дозе статина, необходимо добавить эзетимиб и повторно оценить динамику уровня ХС ЛПНП через 4-6 недель. Если целевой уровень вновь не достигнут на максимальной дозе статина в комбинации с эзетимибом, рекомендуется добавить ингибитор PCSK9. Рутинная предшествующая терапия высокими дозами статинов рекомендована не только пациентам, подвергающимся чрескожному вмешательству (ЧКВ) в период ОКС, но и пациентам с плановым ЧКВ [1].

Международные протоколы по лечению артериальной гипертензии традиционно у пациентов очень высокого и высокого риска предусматривают коррекцию факторов кардиоваскулярного риска, в том числе применение липидснижающей терапии. Более того, в совместных рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации гипертензии 2018 г. и у пациентов с артериальной гипертензией низкого и умеренного риска должно быть обсуждено назначение статинов до достижения целевого уровня ХС ЛПНП менее 3 ммоль/л [11].

У пациентов с сахарным диабетом любого типа терапия статинами показана при наличии признаков высокого или очень высокого риска с целью достижения соответствующих целевых уровней липидов, при ее неэффективности также рекомендуется добавить эзетимиб. Однако, подчеркивается, что у пациентов с сахарным диабетом перед назначением комбинированной терапии следует рассмотреть вопрос интенсификации терапии статинами. Терапия статинами не рекомендуется пациенткам с СД в пременопаузе, если они не используют адекватную контрацепцию, а также пациентам с СД 1 типа моложе 35 лет или СД 2 типа моложе 50 лет с длительностью СД менее 10 лет, если у них нет других факторов риска.

Пациентов с 3-5 ст. ХБП следует рассматривать как, имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск, им всем должны быть рекомендованы на диализной стадии ХБП статины, эзетимиб или их комбинация. Пациентам на диализе липидснижающая терапия рекомендуется только при наличии установленного атеросклеротического заболевания.

Терапия статинами рекомендуется для первичной профилактики инсульта у пациентов очень высокого риска, а также у пациентов, имеющих манифестирующие сердечно-сосудистые заболевания. Для вторичной профилактики инсульта высокие дозы статинов рекомендуются больным, перенесшим не-кардиометаболический ишемический инсульт или ТИА. Эффективность липидснижающей

терапии во вторичной профилактике геморрагического инсульта на доказана.

Семейную гиперхолестеринемию необходимо заподозрить и выявлять с помощью методов ДНК-диагностики при развившемся сердечно-сосудистом заболевании у мужчин моложе 55, женщин моложе 60 лет. Клиническими признаками вероятной семейной гиперхолестеринемии является уровень ХС ЛПНП более 5 (у детей более 4) ммоль/л, а также наличие сухожильных ксантом. При установленном диагнозе необходимо проводить высокоинтенсивную терапию статинами, возможно, с применением комбинированной терапии, с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,4 (снижение $\geq 50\%$). Детям с установленным диагнозом гомозиготной семейной дислипидемии показана терапия статинами в возрасте старше 8-10 лет, целевой уровень ХС ЛПНП – менее 3,5 ммоль/л.

Отдельно обсуждается проблема модификации липидов у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и больных клапанной болезнью сердца. По-прежнему, данные доказательной медицины об эффективности липидснижающей терапии у этих категории пациентов отсутствуют, в связи с чем, терапия статинами не рекомендуется (но не является противопоказанной) у больных СН и у больных аортальным стенозом при отсутствии других указаний для их использования [1, 12, 13].

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 [1, 14].

С целью контроля безопасности терапии статинами, по-прежнему, до их назначения необходимо определение уровня АЛТ. Отмечается, что побочные клинически значимые эффекты со стороны функции печени являются редкими, в связи с чем, рутинный контроль АЛТ во время лечения не рекомендуется, но должен выполняться, если это показано, на основании клинических наблюдений. При возрастании АЛТ более, чем в три раза, терапию статинами рекомендуется остановить, исключить другие причины повышения АЛТ, при нормализации его уровня возможен возврат к липидснижающей терапии. Контроль КФК показан при появлении мышечных симптомов. При увеличении этого показателя более, чем в пять раз, терапия статинами отменяется. При назначении статинов необходима оценка риска развития сахарного диабета, у пациентов высокого риска используются активные меры первичной профилактики СД и должен выполняться регулярный контроль гликированного гемоглобина [1].

1. 2019 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*, ehy455, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy455>
2. Tommsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015; 36:2696–2705.
3. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I; SCORE Investigators. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:541–549.
4. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njolstad I, Graham IM; SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:1093–1103.
5. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, Fuster V. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:1065–1074.
6. Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, Rodriguez CJ, Onyang P, Budoff M. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in ME-SA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:221–230.
7. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J*. 2010;31:2041–2048.
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V1 пересмотр. Российское кардиологическое общество (РКО). Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА). Российское общество кардиологической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Москва, 2017. Доступно по: https://noaterra.ru/sites/default/files/references_v6.pdf.
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bobula EA, Reist C, Wiviott SD, Ter-shakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–2397.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
11. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; 39, 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
12. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231–1239.
13. Zhao Y, Nicoll R, He YH, Henein MY. The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;246:318–324.
14. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA*. 2014;312:1136–1144.

Психодиагностика в хирургической стоматологии

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

Psychodiagnostics in surgical dentistry

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

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

Ключевые слова: психосоматическая медицина, биопсихосоциальный подход, стоматофобия, психодиагностика

Резюме.

Психодиагностика в хирургической стоматологии

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

Тайна взаимоотношений psyche и soma – это неисчерпаемый источник научного поиска, в котором интегрируются знания и усилия специалистов различного профиля для решения конкретных медико-социальных задач

История интереса людей к взаимоотношениям психики и тела началась с образованием первых человеческих сообществ. В примитивном обществе считалось, что болезнь вызывают духовные силы. По мнению некоторых ученых уже медицина Месопотамии была психосоматической во всех проявлениях. История психомиметики, как части медицинской практики восходит к Гиппократу и Аристотелю, т.к. именно Гиппократ объединил психическое и соматическое.

Авторы утверждают, что корреляция между состоянием психики и активностью работы органов и систем организма человека в состоянии стресса очевидна. Психика человека всегда существенно влияет на течение соматического заболевания. Пациенты, нуждающиеся в хирургическом лечении, ярко и разнообразно реагируют на эту стрессорную ситуацию, а тип и интенсивность психоэмоциональной реакции обуславливают повышение энергозатрат организма, вызывают дезорганизацию обменных процессов, вызывают гипоксию тканей паравульварной зоны, являются источником негативных эмоций и способствуют развитию нарушений кровообращения и гемостаза.

Поэтому проблема стоматофобии актуальна и выходит на позицию основного направления психологических исследований в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Следовательно, психодиагностика должна стать неотъемлемой частью протоколов обследования больных стоматологического хирургического профиля.

Изучение доступных литературных изданий позволяют прийти к выводу, что, наряду со значительным количеством источников, посвященных психосоматическим состояниям в медицине,

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

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

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

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

практически отсутствуют комплексные работы, в которых бы кардинально решались проблемы повышения эффективности психосоматического лечения хирургических стоматологических больных.

Ключевые слова: психосоматическая медицина, биопсихосоциальный подход, стоматофобия, психодиагностика

Abstract

Psychodiagnostics in surgical dentistry

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

The secret of the relationship of psyche and soma is an inexhaustible source of scientific research, which integrates the knowledge and efforts of specialists in various fields to solve specific medical and social problems.

The story of people's interest in the relationship between the psyche and the body began with the formation of the first human communities. In a primitive society, it was believed that spiritual forces cause illness. According to some scientists, the medicine of Mesopotamia was already psychosomatic in all its manifestations. The history of psychomimetics as part of medical practice goes back to Hippocrates and Aristotle, since it was Hippocrates who united the mental and the somatic.

The authors argue that the correlation between the state of the psyche and the activity of the organs and systems of the human body under stress is obvious. The human psyche is always a significant influence on the course of somatic illness. Patients in need of surgical treatment vividly and diversely react to this stressful situation, and the type and intensity of the psycho-emotional reaction cause an increase in energy consumption of the body, cause disorganization of metabolic processes, cause hypoxia of the paravulvar tissues, are a source of negative emotions and promote the development of circulatory disorders and hemostasis.

Therefore, the problem of stomatophobia is relevant and goes to the position of the main direction of psychological research in dentistry and maxillofacial surgery. Psychodiagnostics should become an integral part of the protocols of examination of patients with dental surgery profile.

The study of available literary publications leads to the conclusion that, along with a significant number of sources devoted to psychosomatic conditions in medicine, there are practically no comprehensive works that would fundamentally solve the problems of increasing the effectiveness of psychosomatic treatment of surgical dental patients.

Keywords: psychosomatic medicine, biopsychosocial approach, stomatophobia, psychodiagnostics

История интереса людей к взаимоотношениям психики и тела началась с образованием первых человеческих сообществ. В примитивном обществе считалось, что болезнь вызывают духовные силы. Чтобы изгнать злого духа, применяли заклинания и трепанацию черепа. По мнению некоторых ученых, уже медицина Месопотамии была психосоматической во всех проявлениях [1]. История психосоматики как части медицинской практики восходит к Гиппократу и Аристотелю, т.к. именно Гиппократ первым объединял психическое и соматическое. Влияние психики на течение соматического заболевания в медицинской практике и в челюстно-лицевой хирургии, в частности, неоспоримо, ему посвящены многочисленные научные работы, начиная с Платона [2, 3, 4]. Лечение стоматологических заболеваний – наиболее массовый вид специализированной врачебной помощи. По данным стоматологической ассоциации, в Российской Федерации в год происходит 160-180 млн. амбулаторных посещений, то есть ежедневно около 500 тысяч человек посещают стоматологический кабинет. Действительно, практически каждый живущий на земле человек на протяжении своей жизни сталкивается с необходимостью неоднократно прийти

на прием к врачу-стоматологу. Перед врачами-стоматологами проходит поливозрастной состав пациентов, нередко отягощенных сопутствующей патологией. Поэтому проблема стоматофобии является очень актуальной [5, 6, 7].

Присутствие патологического процесса в челюстно-лицевой области приводит к изменению внешнего вида больного и обуславливает усиление психоэмоциональной реакции, которые у пациентов челюстно-лицевого профиля разнообразны. Палитра психологических реакций представлена повышенным вниманием, тревогой к своему заболеванию, адекватной-гармоничной реакцией или пренебрежением к нему.

Необходимо отметить, что в настоящее время отсутствует четкая систематика психологических реакций у больных челюстно-лицевого профиля. Нет доступных схем психодиагностики. До конца не изучены вопросы корреляции между психологическим типом пациентов и развивающимися биохимическими изменениями в организме, вызывающими появление симптомов различных соматических расстройств, меняющих картину основного заболевания, что, в конечном итоге, приводит к развитию осложнений и ухудшает результаты лечения [8-11].

Влияние состояния психики на течение соматических заболеваний.

Психосоматическая медицина понимается как медицина, реализующая комплексный биопсихосоциальный подход к больному, учитывающий своеобразие взаимодействия (взаимозависимостей) психического и соматического в норме и при патологии. Корреляция между состоянием психики и активностью работы органов и систем организма человека в состоянии стресса очевидна. Так, М. Fujishima с соавторами (1996) указывали на изменение кровяного давления, частоты пульса и на отклонения в ЭКГ в ходе проведения стоматологического вмешательства. Авторы наблюдали блокаду адренорецепторов и замедление приживления костного трансплантата при выраженном психоэмоциональном напряжении.

P.C. Salins et all. (1992) выявили развитие гипогликемии на фоне психогенного обморока при удалении зуба. В исследованиях И.Е. Ганелиной с соавт. (1979), В.В. Синичкиной с соавт. (1989) отмечена достоверная взаимосвязь между личностными особенностями и состоянием липидного обмена. Р.М. Гланц (1971) обнаружил, что изменение функции нервной и эндокринной систем влекут за собой нарушения функционального состояния всех звеньев системы гемостаза. В работах И.Э. Аكوпова, В.М. Ядровой, Г.И. Куприяновой (1969) и П.И. Гвоздева и соавт. (1971) сообщается о влиянии эмоционального возбуждения на процесс гемокоагуляции.

Установлено, что при эмоциональных реакциях всегда выявляется сокращение или напряжение скелетной мускулатуры с различной и специфической, при некоторых эмоциях, локализацией, а также наблюдается сопутствующая вегетосудистая реакция. Имеются данные о связи психологического состояния больных с парестезиями, ксеростомиями, синдромом жжения тканей полости рта. Изучалась взаимосвязь исхода перелома нижней челюсти с психическим состоянием пациента, при этом использовался личностный опросник Айзенка [7, 12, 13].

Среди различных психосоматических заболеваний значительное место занимает патология, сопровождающаяся болезненными ощущениями в языке [14]. Подтверждена существенная роль психосоматических соотношений в возникновении и развитии сочетанной патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта [15].

У многих пациентов стоматологического хирургического профиля есть стойкая психоэмоциональная установка на боль, которую они предчувствуют задолго до операции, у некоторых пациентов при этом возникают аномальные реакции страха, в том числе приступы истерического смеха, изменяются кровяное давление, частота пульса. Нередко возникновение страха наблюдалось ещё только на этапе выполнения местной анестезии. В период ожидания операции наблюдается существенное повышение уровня энергопотребления в организме

пациента и несоответствие его уровню энергопродукции. Установлено, что при психоэмоциональном стрессе повышается коэффициент использования кислорода, в среднем, на 17%, что приводит к включению процесса анаэробного гликолиза, вызывая метаболический ацидоз со всеми его негативными последствиями. В таком состоянии у больных развивается гипоксия тканей, которая снижает скорость репарации. При действии на организм стрессорных факторов усиливаются процессы свободно-радикального окисления в клетках, что приводит к дезорганизации механизмов защиты. Это влечет за собой усиление мембраноповреждающих процессов, наиболее сильным из которых является перекисное окисление липидов [7].

Психологические реакции хирургических больных и методы их диагностики

Анализ данных литературы показывает, что у человека, попавшего на лечение в стационар хирургического профиля, возникают определенные психологические отношения к своей болезни, предстоящей операции и лечению в целом, а проблема стоматофобии выходит на позицию основного направления психологических исследований в челюстно-лицевой хирургии. Это обусловлено тем, что хирургические вмешательства в челюстно-лицевой области являются наиболее психогенно травмирующими. Этот фактор, а также контакт с лечащим врачом, медицинским персоналом и другими больными, определяют состояние психики пациента. Учитывая особенности оказания помощи больным с хирургической патологией в челюстно-лицевой области, психоэмоциональный стресс, обусловленный мыслью о визите к врачу и памятью о боли, которую пациент ранее испытал, проблема психологического обследования, индивидуализации врачебных мероприятий (с учетом профиля личности) приобретает особую значимость актуальность. Представления и переживания о своем соматическом состоянии находят свое выражение в различных формах – пренебрежение, в других – повышенное внимание, в-третьих – адекватное к нему отношение. Некоторые авторы связывают уровень депрессии с выраженностью болевых ощущений, жизненными ограничениями, накладываемыми болезнью, с уровнем интеллекта больного. При этом степень депрессивных расстройств в значительной мере определяет исход заболевания. Немаловажным является и тот факт, что в поисках оптимальных способов взаимодействия врача с пациентом, большое значение имеет учет типа высшей нервной деятельности [7, 9]. Также на развитие функционального расстройства оказывают влияние генетические факторы, окружающая среда и психоневрологические нарушения [10,11].

Проявлением депрессии может служить конфликтность, требовательность, раздражительность с концентрацией на своих физических ощущениях.

Психическая реакция на болезнь и лечение может выражаться и в виде функционального синдрома. Даже согласие на предстоящую операцию усиливает страх и боль. При этом, подчеркивается, что страх может иметь самые различные оттенки: беспокойство, тревога, ужас, и даже – эйфория [4, 6]. Эти данные подтверждают необходимость четкой градации типов психологического отношения к болезни и всему, что с ней связано.

Для определения типа соматонозозний необходим анализ психологического состояния пациента. Следует выяснить, как больной оценивает характер и тяжесть своего заболевания, а также ситуацию, в которой оказался. При обследовании больного перед операцией необходимо особое внимание уделить изучению его психологических особенностей [15].

Для дифференциации личностных особенностей предлагается два метода: клинический и лабораторный. Основу первого составляют беседа с больным и наблюдение за его поведением. Лабораторный метод предполагает использование диагностических опросников. Универсальность анкетных тестов обеспечила им наибольшую популярность в исследованиях [7].

В настоящее время существует большое количество личностных опросников: опросник личностной и ситуативной тревожности Спилберга, MMPI, опросник Айзенка, Хайновского, методика субъективного личностного шкалирования (методика ЛСШ), опросник психологической диагностики, опросник Кеттелла, личностный опросник Бехтеревского института, опросник невротических расстройств, тематический апперцептивный тест, шкалу самооценки Дембо-Рубинштейна, предназначенных для исследования одновременно многих сторон личности, а также отдельных ее свойств и проявлений [1, 5, 12].

Изучить характер эмоциональных реакций перед стоматологическим вмешательством была принята Sorah и соавт. (1978), которые создали шкалу тревоги для стоматологических больных, а Т.Ф. Стрехомкина и соавт. (1986) использовали психологический опросник Дж. Тейлора. Н.В. Трезубов (1981) предложил стандартизованную оценку психоэмоционального напряжения у стоматологических больных. Известна также шкала клиническая стоматологическая (ШКС). Данные литературы указывают, что среди анкетных методов исследования личности наибольшую распространенность приобрел MMPI и MMPI-2, а факторный опросник Г. Айзенка (1964) определяет взаимосвязь между классическими четырьмя темпераментами, а также экстраверсией-интроверсией и стабильностью-нестабильностью. Методика ЛСШ была сконструирована для самооценки свойств личности и отношений у больных невротами [12, 13, 15].

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что большинство известных опросников имеют существенные недостатки. Одни из них

слишком громоздки, другие – дают возможность диагностировать только малое количество психологических типов, третьи – не обладают психометрическими свойствами.

Таким образом, проведенный анализ показывает, что человеческий организм следует рассматривать как функционально-единую систему, в которой ведущее значение играет психика, всегда реагирующая на возникновение и развитие, что и определяет, в значительной степени, его течение. Психологические реакции у пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, обладают выраженным полиморфизмом. Различные по направленности и интенсивности психологические реакции приводят к повышенной трате энергии, дезорганизации обменных процессов, гипоксии тканей, снижению свертываемости, в первую очередь, в паравульнарной зоне.

Анализ литературы свидетельствует об растущем интересе стоматологов к некоторым аспектам психологического статуса больного как составляющей стоматологического заболевания. Психодиагностику легче осуществить с помощью опросников. Литературные данные указывают на отсутствие четкой систематики психоэмоциональных состояний у стоматологических больных.

Изучение доступных литературных изданий позволяют прийти к выводу, что, наряду со значительным количеством источников, посвященных психосоматическим состояниям в медицине, практически отсутствуют комплексные работы, в которых бы кардинально решались проблемы повышения эффективности психосоматического лечения хирургических стоматологических больных.

Литература

1. Аванесов В.С. Тесты в социологическом исследовании. – М.: Медицина, 1982. – с.5-9.
2. Аммон Г. Психосоматическая терапия. – СПб: Речь, 2000. – С. 7-93.
3. Антропов Ю.Ф. Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков. – М.: Изд-во Пн-та психотерапии, 2000. – С.8-42.
4. Горданишвили А.К., Либиш Д.А., Лобейко В.В., Сериков А.А. Изучение психосоматического состояния пациентов пожилого и старческого возраста как необходимый этап в оптимизации диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта, сопровождающихся болевыми или парестетическими феноменами / Основы психосоматики: учебно-методическое пособие [Электронный ресурс] / сост. К.С. Карташова. – Электрон. дан. – Красноярск: Сиб. федер. ун-т, 2012.
5. Бассин Ф.В. Сознание “бессознательное” и болезнь // Вопросы философии. – 1971. – №9. – С. 90 – 102.
6. Демина Надежда Александровна. Эмоционально-личностные особенности пациентов при амбулаторном лечении стоматологических заболеваний: Дис.... канд. психол. наук: 19.00.04: Москва, 1999. 180 с. РГБ ОД, 61:99-19/78-8
7. Джерелей А.А. Клинико-лабораторная оценка результатов прогнозирования и коррекции типов психологических реакций на хирургическое вмешательство у стоматологических больных: Дис... канд. мед наук. – Киев., 2007. – 170 с., 161-168.
8. Джерелей А.А., Крючков Д.Ю. Динамика психосоматических показателей у хирургических стоматологических больных при их коррекции. / Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2014. Том 4. №2(14). С. 11-17.
9. Джерелей А.А. Особенности психоэмоционального состояния пациентов с челюстно-лицевой патологией, требующих хирургического лечения и принципы общей терапии. // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения.

1998.Т.134, ч.2.С.347-352

10. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. Пер. с англ. С. Могилевского. М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. 352 с.

11. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV // *Gastroenterology*. 2016. Feb 19. pii: S0016-5085(16)00223-7.

12. Горизонтов П.А. Стресс как проблема общей патологии // *Вестн. АМН СССР*. –1979. – №11. – С. 43–45.

13. Немов Р. Психодиагностика личности. –М., 1998. – С. 48 -57.

14. Изард К. Страх и виды тревожности // *Тревога и тревожность*. –

СПб., 2001. – С. 118.

15. Пузин М. Н. Нейростоматологические заболевания / М. Н. Пузин. — М.: Медицина, 1997. — 368 с.

16. Марксдорф Р. Психосоматика в стоматологии. — М., 2008.

Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: в чём связь?

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

Hypertension and obstructive sleep apnea: what is the relationship?

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

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, артериальное давление, индекс апноэ-гипопноэ, CPAP-терапия

Резюме

Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: в чём связь?

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

В современной кардиологии пристальное внимание обращено к роли сна и его нарушений в развитии различной соматической патологии. Особенно больше внимание уделяется синдрому обструктивного апноэ сна (СОАС) и его связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с артериальной гипертензией (АГ) различного генеза. СОАС является распространенным, но редко диагностируемым нарушением сна, которое поражает от 5 до 10% населения и характеризуется циклическим коллапсом верхних дыхательных путей во сне, что приводит к частичной или полной остановке дыхания в течение 10 и более секунд. Многочисленные исследования доказали, что СОАС является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии. В связи с высо-

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

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

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

Турна Эльвина 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

кой распространенностью как АГ, так и СОАС, эти две патологии часто встречаются у одного и того же больного. Примерно 50% больных с нарушениями дыхания во сне страдают АГ, и около 30% пациентов с АГ имеют СОАС. Такое сочетание усугубляет патологические изменения, свойственные каждому заболеванию в отдельности. Данный обзор может помочь практикующим кардиологам и врачам общей практики решить проблемы данной коморбидности и понять, какая взаимосвязь существует между этими заболеваниями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, артериальное давление, индекс апноэ-гипопноэ, CPAP-терапия

Abstract

Hypertension and obstructive sleep apnea: what is the relationship?

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

In modern cardiology, close attention is paid to the role of sleep and its disorders in the development of various somatic pathologies. Especially more attention is paid to obstructive sleep apnea (OSA) and its connection with cardiovascular diseases, in particular, with hypertension. OSA is a common, but undiagnosed sleep disorder that affects 5 to 10% of the population and is characterized by cyclical collapse of the upper respiratory tract during sleep, which leads to partial or complete respiratory depression for 10 seconds or more. Numerous studies have proven that OSA is an independent risk factor for the development of arterial hypertension. Due to the high prevalence of both hypertension and OSA, these two pathologies are often found in the same patient. Approximately 50% of patients with respiratory disorders in a dream suffer from hypertension and about 30% of patients with hypertension have OSA. This combination exacerbates the pathological changes characteristic of each disease separately. This review can help practicing cardiologists and general practitioners solve the problems of this comorbidity and understand the relationship between these diseases.

Keywords: hypertension, obstructive sleep apnea, blood pressure, apnea-hypopnea index, CPAP

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Общая распространенность АГ среди взрослого населения составляет около 30-45% и имеет постоянную тенденцию к увеличению. На сегодняшний день разработано большое количество хорошо переносимых, надежных и эффективных мер, которые направлены на модификацию образа жизни и использование лекарственных препаратов, для коррекции артериального давления и лечения АГ. Тем не менее, контроль артериального давления остается неадекватным во всем мире, и далеко не совершенен в странах Европы. Несмотря на существующие эффективные рекомендации по ведению пациентов с АГ, она сохраняет лидерство среди основных модифицируемых причин сердечно-сосудистой и общей смертности во всем мире. Поэтому сохраняется потребность в постоянном изучении проблемы профилактики и коррекции артериальной гипертензии. Развитие АГ представляет собой сложный процесс взаимодействия огромного количества факторов, как внешней, так и внутренней среды организма. Неизвестное множество этих факторов, а также динамичность многих из них не позволяют в настоящее время создать полноценную концепцию развития этого грозного заболевания. Однако, с возникновением новых направлений в медицине, переоценкой известных, но ранее малоизученных состояний, появилась возможность при-

близиться к пониманию этого сложного процесса и впоследствии разработать методы, которые будут способствовать улучшению качества жизни пациентов с данной патологией [1, 2].

В последние годы в кардиологии пристальное внимание обращено к роли сна и его нарушений в развитии различной соматической патологии. Особенно больше внимание уделяется синдрому обструктивного апноэ сна (СОАС) и его связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с АГ различного генеза. СОАС является распространенным, но мало диагностируемым нарушением сна, которое поражает от 5 до 10% населения и характеризуется циклическим коллапсом верхних дыхательных путей во сне, что приводит к частичной или полной остановке дыхания в течение 10 и более секунд [3].

Эпидемиологическая ассоциация СОАС и АГ

Данные многих исследований доказали, что СОАС является независимым фактором риска развития АГ [3, 8, 20, 21]. В связи с высокой распространенностью как АГ, так и СОАС, эти две патологии часто встречаются у одного и того же больного. Примерно 50% больных с нарушениями дыхания во сне страдают АГ, и около 30% пациентов с АГ имеют СОАС, часто не диагностированный [4]. Такое сочетание усугубляет патологические изменения, свойствен-

ные каждому заболеванию в отдельности.

Висконсинское когортное исследование показало, что отношение шансов на наличие АГ при четырехлетнем наблюдении составило 1,4 (95% ДИ = 1,1–1,8) для пациентов с легкой степенью СОАС (ИАГ 0,1–4,9) на исходном уровне в сравнении с больными без апноэ, 2,0 (95% ДИ = 1,3–3,2) с умеренной степенью СОАС (индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) 5,0–14,9) и 2,9 (95% ДИ = 1,5–5,6) с тяжелой степенью СОАС (ИАГ ≥ 15) [12]. Полученные результаты указывают на то, что риск развития АГ в значительной степени связан с основной тяжестью СОАС по типу дозо-зависимой связи.

По данным исследования Logan и соав., у 41 пациента с рефрактерной АГ (АД $>140/90$ мм рт.ст.), которая не поддавалась терапии тремя и более лекарственными препаратами, СОАС был диагностирован в 83% случаев [13].

Согласно 7-му отчету Объединенного Национального комитета США 2004 года (JNC 7) по диагностике, оценке, профилактике и лечению повышенного артериального давления, СОАС стоит на первом месте среди причин вторичных АГ [5]. Это показывает насколько распространена и клинически значима АГ, вызванная СОАС. Однако, несмотря на эти данные, многие отечественные кардиологи и терапевты до сих пор не учитывают эту информацию в практической работе.

Суточная вариабельность АД при СОАС

Физиологически в ночное время и нормальное, и повышенное АД снижается («dipping pattern»). У больных с СОАС АД во время сна не снижается («non-dipper»), а может даже превышать дневное АД («night peaker») [6]. Более поздние исследования также подтверждают эти результаты и у пожилых людей [7]. Такая вариабельность АД увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и возникновение основных сердечно-сосудистых событий в ночные и ранние утренние часы [8, 9]. Однако исследования, оценивающие суточные вариации биомаркеров, соответствующие изменениям АД, вызванным СОАС, были неубедительными [10]. Тем не менее, это направление исследований остается потенциально ценным. Была предложена относительно новая классификация связанных со сном АГ при СОАС: устойчивый тип (как ночная, так и утренняя АГ) и тип перенапряжения (только утренняя АГ, без ночной АГ). Однако для подтверждения изменчивости этих двух типов АГ необходимы дальнейшие серьезные клинические исследования [11].

Патофизиологические аспекты взаимосвязи между СОАС и АГ

Большинство исследователей придерживается предположения, что СОАС является причиной развития АГ, которая должна рассматриваться, как

одна из форм вторичных АГ [14, 15]. Трудно выявить смешанные переменные и вывести прямую причинно-следственную связь для СОАС и АГ. Механизмы, с помощью которых СОАС, как полагают, вызывает АГ, включают активацию симпатической нервной системы [16], эндотелиальную дисфункцию, повышение уровня эндотелина, снижение оксида азота, развитие системного воспаления и гипоксию [3, 17].

Наибольшие особенности в поведении АД при СОАС наблюдаются во время сна. «Pulsus paradoxus», т. е. снижение АД на вдохе ≥ 10 мм рт. ст., возникает при затрудненном дыхании с сильными дыхательными усилиями [18]. Важно отметить, что каждое завершение эпизода обструктивного апноэ во время сна характеризуется пиком АД, продолжающимся всего несколько секунд, за которым следует возврат АД до или ниже базового уровня [8]. Следовательно, чем выше число апноэ во время сна, тем выше число колебаний АД. Однако, амплитуда пиков АД сильно варьирует в зависимости от симпатической реактивности, что, в свою очередь, связано с апноэ, гипоксемией, возникновением и силой возбуждения мозга в конце каждого события, возрастом пациентов и нормотензивным/гипертоническим состоянием [19]. Скорость и амплитуда пиков АД во время сна являются фундаментальными детерминантами степени изменчивости АД в течение ночи и среднего изменения АД от дня к ночи [8].

Лечение СОАС – влияние на артериальное давление

В настоящее время золотым стандартом лечения СОАС является CPAP-терапия: его получают до 80% больных [22]. Одномоментно с терапией СОАС проводят симптоматическое и патогенетическое лечение ассоциированных с ним заболеваний. Информация о терапии АГ у пациентов с СОАС имеет противоречивый характер. При сравнительном анализе применения амлодипина, ателолола, эналаприла, гидрохлортиазида и лозартана, более выраженное снижение АД вызывали β -блокаторы [23]. Согласно данным других авторов, было выявлено, что применение препаратов, контролирующих артериальное давление разных групп не влияет на вариабельность АД во время сна у пациентов с СОАС в комбинации с АГ [24], поэтому, они утверждают, что единственное средство коррекции артериального давления является лечение СОАС [22]. Большинство авторов считает, что в лечении АГ у пациентов с СОАС следует применять CPAP-терапию в комбинации с антигипертензивными препаратами [8, 28]. Однако, на сегодняшний день, не существует единых рациональных рекомендаций по ведению таких пациентов.

Несколько мета-анализов и рандомизированных исследований демонстрируют улучшение АД при использовании CPAP. [25, 26] Последний мета-анализ 30-ти рандомизированных исследований объединил 1900 пациентов и показал среднее снижение

АД на 2,5 мм рт. ст. [25]. Эффект снижения АД особенно очевиден у пациентов с более тяжелой СОАС. Даже умеренное снижение АД имеет значение, если рассматривать его в контексте снижения АД на 1-5 мм рт. ст., достигаемого ингибиторами АПФ, что может снизить риск инсульта, серьезных сердечно-сосудистых событий и смерти от 20% до 25%. [27].

Выводы

- Эпидемиологические данные указывают на то, что СОАС является одним из модифицируемых и широко распространенных факторов развития АГ.
- У пациентов с преимущественно ночной и утренней АГ, особенно рефрактерной к лечению, всегда следует предполагать наличие СОАС.
- Лечение АГ при СОАС обычно требует как антигипертензивной фармакологической терапии, так и лечения апноэ.
- Контроль variability АД может помочь улучшить управление СОАС и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, ESC/ESH, 2018// *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104.
2. S. G. Mallat, H. S. Itani, B. Y. Tanios. Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. *Integrated Blood Pressure Control* 2013;6:69–78.
3. C. M. HOYOS, L. F. DRAGER, S. R. PATEL. OSA and cardiometabolic risk: What's the bottom line? *Respirology* (2017) 22, 420–429.
4. Gerard Torres. Use of Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Screening of Obstructive Sleep Apnea// *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17:802–809.
5. Chobanian, AV; Bakris, GL; Black, HR; Cushman, WC; Green, LA; Iggo, JL Jr; Jones, DW; Materson, BJ; Oparil, S; Wright, JT Jr; Rocella, EJ. National Heart, Lung, and Blood Institute, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003, 289 — pp.2560–2572.
6. Suzuki, M; Guilleminault, C; Otsuka, K; Shiomi, T. Blood pressure «dipping» and «nondipping» in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep*, 1996, 19 — pp.382–387.
7. Endeshaw YW, White WB, Kutner M, Ouslander JG, Blivise DL. Sleep-disordered breathing and 24-hour blood pressure pattern among older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:280–285.
8. O Marrone, M R Bonsignore. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives// *Nature and Science of Sleep* 2018;10:229–242.
9. Waerber B, Mourad JJ, O'Brien E. Nighttime blood pressure: a target for therapy? *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:474–479.
10. von Känel R, Natarajan L, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Loreda JS, Dimsdale JE. Day/night rhythm of hemostatic factors in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010;33:371–377.
11. Sasaki N, Ozono R, Yamauchi R, Teramen K, Edahiro Y, Ishii K, Seto A, Kihara Y. The relationship between morning hypertension and sleep quality in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35:250–256.
12. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378–1384. doi: 10.1056/NEJM200005113421901.
13. Logan, AG; Perlikowski, SM; Mente, A; Tisler, A; Tkacova, R; Niroumand, M; et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*, 2001, 19 — pp.2271–2277.
14. Зелевяи П.А., Буниатян М.С., Оценкова Е.В., Рогоза А.Н. Синдром обструктивного апноэ во сне: клиническая значимость и взаимосвязь с артериальной гипертензией // *Клиническая медицина*. 2002. Т. 80. № 12. С. 18–22.
15. Parati G, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012; 30(4):633–46. [PubMed: 22406463].
16. Somers VK, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96(4):1897–904. [PubMed: 7560081].
17. Haentjens P, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167(8):757–64. [PubMed: 17452537].
18. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res*. 2012;35(7):695–701.
19. Planès C, Leroy M, Fayet G, Aegerter P, Foncher A, Raffestin B. Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J*. 2002;20(1):151–157.
20. T. Konecny, T. Kara, V.K. Somers. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension An Update// *Hypertension*. 2014;63:203–209.
21. Калинин А.А. Синдром обструктивного апноэ сна — фактор риска артериальной гипертензии (обзор). *Артериальная гипертензия* 2003; 9: 2, 37–41.
22. 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 RHOOSAS Randomized Controlled Trial// *Frontiers in Neurology* May 2018 –V. 9 -Article 318 1–10.
23. F. Fatureto-Borges, R. Jenner, V. Costa-Hong. Does Obstructive Sleep Apnea Influence Blood Pressure and Arterial Stiffness in Response to Antihypertensive Treatment?// *Hypertension*. 2018;72:399–407.
24. Walia HK, Li H, Rueschman M, Bhatt DL, Patel SR, Quan SF, Gottlieb DJ, Punjabi NM, Redline S, Mehra R. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use.// *J Clin Sleep Med* 2014;10(8):835–843.
25. Sundstrom J, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a metaanalysis of individual patient data. *Lancet*. 2014; 384(9943):591–8.
26. Haentjens P, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167(8):757–64.
27. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003; 362(9395):1527–35.
28. Бикметова Анна Владимировна Синдром обструктивного апноэ-гипноэ во сне: клиническая значимость, взаимосвязь с артериальной гипертензией, принципы диагностики и лечения // *Вятский медицинский вестник*. — 2011. - № 1. — С. 3–8.

Дерматологические проявления инфекции *Helicobacter pylori*

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

Dermatological manifestations of *Helicobacter pylori* infection

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

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

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, розацеа, атопический дерматит, угревая болезнь

Резюме

Дерматологические проявления инфекции *Helicobacter pylori*

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

По состоянию на сегодняшний день, инфекция *Helicobacter pylori* является одной из наиболее распространенных инфекций человека. Распространенность инфекции *H. pylori* представляет собой проблему мирового масштаба. Наиболее широко данная инфекция распространена в развивающихся странах, к которым относится и Россия. Так, согласно данным статистики, распространенность инфекции *H. pylori* в России составляет 85%. В настоящее время активно исследуется патогенетическая роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии экстрагастроудоденальных заболеваний и состояний. В последние десятилетия была продемонстрирована вовлеченность *Helicobacter pylori* в развитие патологий за пределами ЖКТ и, в частности, их вклад в такие хронические заболевания кожи, как атопический дерматит, крапивница, розацеа и другие. Существует т.н. теория дерматодромов, согласно которой организм человека подобен полой трубе, внешняя сторона которой является кожей, а внутренняя – желудочно-кишечным трактом. Патологический процесс, протекающий внутри организма, нередко проявляется и снаружи. Таким образом реализуется теория дерматодромов – изменений кожи и слизистых оболочек при болезнях других органов и систем. Согласно данным проведенных исследований, установлено, что сочетание дерматологической патологии, хеликобактериоза и иммунных нарушений может свидетельствовать об ассоциативной

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

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Григоренко Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского 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

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

Шахбазиди Георгия – 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: stylia@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

патогенетической взаимосвязи между данной бактериальной инфекцией и возможными кожными изменениями при различных дерматозах. Целесообразно оптимизировать работу гастроэнтерологов с целью повышения качества распознавания дерматологических признаков патологии пищеварительной системы и работу дерматологов с целью повышения частоты выявления сопутствующей инфекции *Helicobacter pylori* у дерматологических больных.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, розацеа, атопический дерматит, угревая болезнь

Abstract

Dermatological manifestations of *Helicobacter pylori* infection

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

As of today, *Helicobacter pylori* infection is one of the most common human infections. The prevalence of *H. pylori* infection is a worldwide problem. This infection is most common in developing countries, which include Russia. So, according to statistics, the prevalence of *H. pylori* infection in Russia is 85%. The pathogenetic role of *Helicobacter pylori* infection in the development of extragastrroduodenal diseases and conditions is being actively studied. In recent decades, the involvement of *Helicobacter pylori* in the development of pathologies outside the gastrointestinal tract and, in particular, their contribution to such chronic skin diseases as atopic dermatitis, urticaria, rosacea and others has been demonstrated. There is a so-called the theory of dermatodroms, according to which the human body is like a hollow tube, the outer side of which is the skin, and the inner one is the gastrointestinal tract. The pathological process that takes place inside the body often manifests itself outside. Thus, the theory of dermatodroms is realized – changes in the skin and mucous membranes in diseases of other organs and systems. According to recent research, it was found that a combination of dermatological pathology, helicobacteriosis and immune disorders may indicate an associative pathogenetic relationship between this bacterial infection and possible skin changes in various dermatoses. It is advisable to optimize the work of gastroenterologists in order to improve the quality of recognition of dermatological signs of pathology of the digestive system and the work of dermatologists in order to increase the frequency of detection of concomitant *Helicobacter pylori* infection in dermatological patients.

Keywords: *Helicobacter pylori*, rosacea, atopic dermatitis, acne

Бактерии вида *Helicobacter pylori* наиболее известны как главные виновники заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки — они являются основной этиологической причиной гастритов, язв и рака желудка. В последние десятилетия была продемонстрирована вовлеченность *H. pylori* в развитие патологий за пределами ЖКТ и, в частности, их вклад в такие хронические заболевания кожи, как атопический дерматит, псориаз, алопеция, розацеа и др. [1]. Кроме того, оказалось, что *H. pylori* обитают не только в ЖКТ, но и содержатся в слюне и фекалиях и способны проникать через поврежденную кожу и колонизировать ее. Таким образом, возможно не только косвенное, но и прямое их повреждающее действие.

В настоящее время активно исследуется патогенетическая роль инфекции *H. pylori* в развитии экстрагастродуоденальных заболеваний и состояний. В ряде исследований показано, что бактерии *H. pylori* могут колонизировать не только желудок [2]. С использованием различных методов диагностики данный микроорганизм был обнаружен в тканях печени, желчном пузыре, толстой кишке, коже, артериях, носовой, ротовой полостях и даже в глазах (рис. 1). Однако исследования в этой области продолжаются. Вопрос об истинной роли *H. pylori* в развитии патологических изменений в организме человека пока еще остается открытым.

Если говорить о коже, то образно выражаясь, кожа является зеркалом, отражающим внутреннее состояние организма. Заболеваний кожи, волос, ногтей — около трех тысяч; при этом чисто кожных заболеваний меньше, чем внутренних болезней, которые протекают с поражениями кожи.

История открытия *Helicobacter pylori* очень интересна. В 1875 г. немецкие учёные обнаружили спиралевидную бактерию в слизистой оболочке желудка человека. Бактерия не росла в культуре (на известных в то время искусственных питательных средах), и это случайное открытие было забыто. В 1893 г. итальянский исследователь Джулио Биццерео описал похожую спиралевидную бактерию, живущую в кислом содержимом желудка собак. Но размножить подозрительные бактерии в неволе не удалось, и о них на время забыли. В 1899 г. профессор Валерий Яворский (Краков), исследуя осадок из промывных вод желудка человека, обнаружил помимо бактерий, напоминавших по форме хворостины, также некоторое количество бактерий характерной спиралеобразной формы. Он назвал обнаруженную им бактерию *Vibrio rugula*. Он был первым, кто предположил возможную этиологическую роль этого микроорганизма в патогенезе заболеваний желудка. Его работа на эту тему была включена в польское «Руководство по заболеваниям желудка». Однако эта работа не имела большого

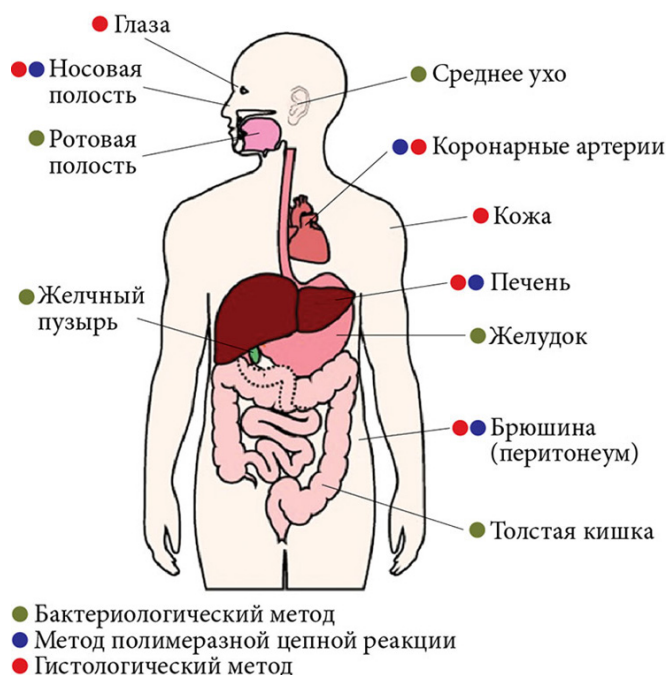


Рис. 1 Внежелудочные проявления инфекции *Helicobacter pylori*

влияния на остальной врачевный и научный мир, поскольку была написана на польском языке.

В 1974 г. профессор И. А. Морозов из Москвы обнаружил спиралевидные бактерии в материале больных после ваготомии во внутриклеточных канальцах клеток желудка, а также у больных язвой, которым не делали ваготомию. Однако способ выращивания этих бактерий не был известен микробиологам, и обнаруженные бактерии снова были забыты.

В 1979 г. бактерия была вновь открыта австралийским патологом Робинот Уорреном, который затем провёл дальнейшие исследования её вместе с Барри Маршаллом. Так, начиная с 1981 г. Уоррену и Маршаллу удалось выделить и изолировать этот микроорганизм из проб слизистой оболочки желудка человека. Они также были первыми, кому удалось культивировать этот микроорганизм на искусственных питательных средах. Уоррен и Маршалл высказали предположение, что большинство язв желудка и гастритов у человека вызываются инфицированием микроорганизмом *Helicobacter pylori*, а не стрессом или острой пищей, как предполагалось ранее.

Медицинское и научное сообщество медленно и неохотно признавали патогенетическую роль этой бактерии в развитии язв желудка и двенадцатиперстной кишки и гастритов, вследствие распространённого в то время убеждения, что никакой микроорганизм не в состоянии выжить сколько-нибудь длительное время в кислом содержимом желудка. Признание научным сообществом этиологической роли этого микроба в развитии заболеваний желудка начало постепенно приходить лишь

после того, как были проведены дополнительные исследования. Один из наиболее убедительных экспериментов в этой области был поставлен Барри Маршаллом: он сознательно выпил содержимое чашки Петри с культурой бактерии *H. pylori*, после чего у него развился гастрит. Затем Маршалл сумел продемонстрировать, что он в состоянии излечить свой геликобактерный гастрит с помощью 14-дневного курса лечения солями висмута и метронидазолом. Маршалл и Уоррен затем пошли дальше и сумели показать, что антибиотики эффективны в лечении многих, если не большинства, случаев гастрита и язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Вот как впоследствии описывался эксперимент Барри Маршалла в литературе: «Барри Маршалл еще раз посмотрел на пробирку с мутной жидкостью. Ничего хорошего эксперимент не обещал, но отступить было поздно, решение принято. Барри вздохнул и выпил содержимое пробирки. Спустя некоторое время исследователя стало тошнить, появились резкие боли в животе. Медики, к которым он обратился, диагностировали острый гастрит. Несмотря на боль, Маршалл был счастлив — в выпитой жидкости буквально кишели *Helicobacter pylori*, бактерии, которые, как он считал, являются возбудителями гастрита и язвы желудка. Эксперимент, поставленный на себе, был лучшим доказательством правоты ученого».

В 1994 г. Национальный институт здравоохранения США опубликовал экспертное мнение, в котором утверждалось, что большинство рецидивирующих язв желудка и гастритов с повышенной кислотностью вызываются инфицированием микробом *H. pylori*, и рекомендовал включать антибиотики

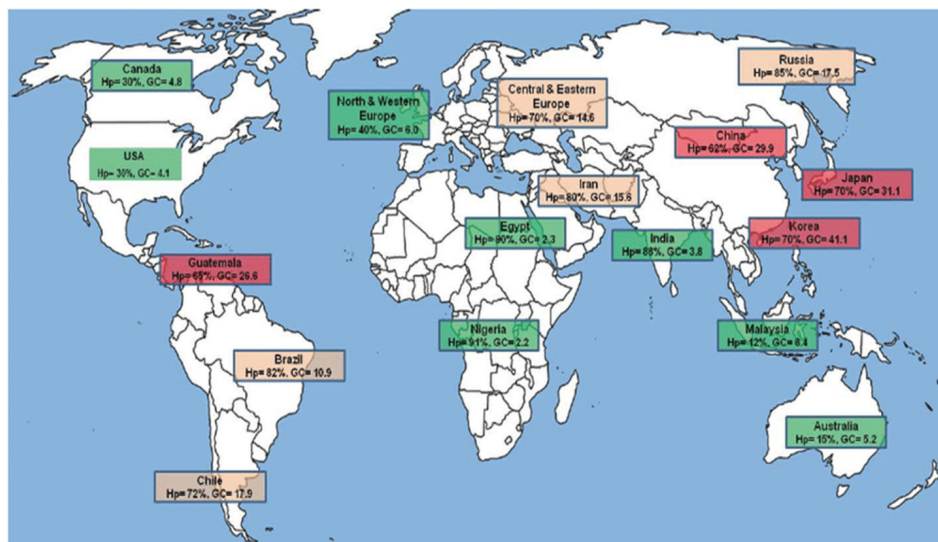


Рис. 2 Распространенность инфекции *H. pylori* в мире

в терапевтические режимы при лечении язвенной болезни желудка, а также гастритов с повышенной кислотностью.

В 2005 г. первооткрыватели медицинского значения бактерии Робин Уоррен и Барри Маршалл были удостоены Нобелевской премии по медицине. На церемонии вручения Нобелевской премии, Барри Маршалл уверял журналистов: «Никакого особого героизма от меня не потребовалось. Я бы никогда не совершил этот шаг, если бы не был уверен в успехе». А ученые-медики, некогда называвшие Барри Маршалла и его коллегу по Королевскому госпиталю в Перте (Австралия) Робина Уоррена «тихими сумасшедшими от гастроэнтерологии», не скупилась на похвалы [3, 4].

По состоянию на сегодняшний день инфекция *Helicobacter pylori* является одной из наиболее распространенных инфекций человека. Распространенность инфекции *H. pylori* представляет собой проблему мирового масштаба. Наиболее широко данная инфекция распространена в развивающихся странах, к которым относится и Россия. Так, согласно данным статистики, распространенность инфекции *H. pylori* составляет 85% [5] (рис. 2).

В уже пятом издании консенсуса Маастрихт, который состоялся во Флоренции в 2015 г., отражен значительный прогресс в лечении хеликобактерной инфекции и пересмотрены ключевые аспекты, связанные с клинической ролью *Helicobacter pylori*. В работе пятой согласительной конференции приняли участие 43 эксперта из 24 стран, которые рассмотрели новые данные, относящиеся к *H. pylori*. Были созданы 5 рабочих групп: 1) «Определение»; 2) «Диагностика»; 3) «Лечение»; 4) «Профилактика»; 5) «*H. pylori* и микробиота желудка». Рекомендации основаны на современных и достоверных данных и разработаны в помощь практикующим врачам в лечении инфекции *H. pylori* и ассоциированных с ней заболеваний [6].

Существует т.н. теория дерматодромов, согласно которой организм человека подобен полый трубе, внешняя сторона которой является кожей,

а внутренняя – желудочно-кишечным трактом. Патологический процесс, протекающий внутри организма, нередко проявляется и снаружи. Таким образом реализуется теория дерматодромов – изменений кожи и слизистых оболочек при болезнях других органов и систем [7].

Согласно данным проведенных исследований установлено, что сочетание дерматологической патологии, хеликобактериоза и иммунных нарушений может свидетельствовать об ассоциативной патогенетической взаимосвязи между данной бактериальной инфекцией и возможными кожными изменениями при различных дерматозах.

Так, к дерматозам, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, относятся: крапивница, очаговая алопеция, псориаз, розацеа, экзема, угревая болезнь, себорейный дерматит, атопический дерматит [8].

К особенностям течения дерматозов, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, относятся: длительные рецидивы, короткий период ремиссий, высокая степень тяжести, высокий процент регресса дерматозов и длительные ремиссии после успешной эрадикации, преимущественное поражение кожи лица, ладоней и стоп, частая ассоциация с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [7, 8].

Механизмами действия *Helicobacter pylori* на организм являются: активация воспалительного процесса с продукцией цитокинов, эйкозаноидов и др. медиаторов; молекулярная мимикрия между антигенами бактерии и компонентами тканей макроорганизма с дальнейшим их аутоиммунным повреждением; взаимодействие с тучными клетками с последующей секрецией биологически активных веществ, действующих на сосуды, бронхи, другие внутренние органы; развитие аллергических реакций преимущественно немедленного типа; снижение барьерной функции кишечника, приводящее к поступлению токсических продуктов, аллергенов в кровь; поглощение макро- и микроэлементов, в частности железа, для процессов своей жизнедеятельности и, следовательно, обкрадывание макро-



Рис. 3 Алгоритм действий врача-дерматолога

организма [7, 8].

Helicobacter pylori и крапивница

Доказана роль *Helicobacter pylori* в патогенезе хронической идиопатической крапивницы (увеличение проницаемости сосудов желудка на фоне хеликобактерного гастрита; как следствие – избыточное всасывание аллергенов). Клинически доказано, что при наличии инфекции *Helicobacter pylori* на фоне крапивницы эрадикационная терапия без дерматологического курса лечения приводит к стойкой ремиссии дерматоза [9].

Helicobacter pylori и розацеа

Powel и др. в 1992 году обнаружили, что уровни антител против *H. pylori* были выше у пациентов с розацеа. Этот результат был подтвержден в 1995 году Rebora и др. Более высокая распространенность *H. pylori* также была продемонстрирована исследованием Szlachcic и др., в котором у 67% пациентов с розацеа были обнаружены CagA-положительные штаммы *H. pylori*, тогда как этот штамм обнаруживался только у 32% пациентов с функциональной диспепсией. Тот же самый исследователь в 2002 году обнаружил, что у пациентов с розацеа наблюдается более высокая распространенность *H. pylori*.

Целью исследования, проведенного Gravina в 2012 году, было определить роль *H. pylori* у пациентов с розацеа и диспепсическими симптомами. Биопсия желудка показала, что изъязвление желудка было более частым у пациентов с папуло-пустулезной розацеа, а эрадикационная терапия у этих пациентов была особенно эффективной при розацеа. Результаты исследования свидетельствовали о том, что *H. pylori* играет важную роль у пациентов с розацеа с сопутствующими диспепсическими проблемами, особенно при папуло-пустулезном под-

типе. Распространенность инфекции *H. Pylori* была выше у пациентов с розацеа. Успешная эрадикация *H. pylori* привела к полному или частичному регрессу поражений на коже. Большинство пациентов с неудачным лечением инфекции не достигли никакого улучшения. Симптомы розацеа улучшились только тогда, когда был проведен повторный курс эрадикации *H. pylori*. Наиболее заметное улучшение симптомов кожи наблюдалось на второй (стойкая эритема с телеангиэктазиями и чувствительной кожей) и третьей (папулы, пустулы, глазные изменения) стадиях заболевания [10].

Helicobacter pylori и угревая болезнь

В исследованиях многих зарубежных авторов доказана роль хеликобактерной инфекции в патогенезе розовых угрей. Так, розовые угри – хроническое кожное заболевание, часто ассоциирующееся с гастроинтестинальными симптомами и гастритом – расцениваются как внежелудочное проявление хеликобактерного гастрита. О роли *H. pylori* в патогенезе заболевания можно судить по улучшению состояния кожи после применения специфической антихеликобактерной терапии [9, 10].

Helicobacter pylori и атопический дерматит (АД)

Сопутствующая патология органов ЖКТ (гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, кандидозы слизистой оболочки ротовой полости и кишечника, дисфункция желчного пузыря и др.) в той или иной степени определяется у 70–90% больных атопическим дерматитом. Кроме того, обострение хронических заболеваний органов ЖКТ провоцирует обострение атопического дерматита, а при коррекции нарушений существенно снижается

объем поддерживающей терапии. G. Corrado et al. (2000) продемонстрировал данную взаимосвязь АД с инфекцией *H. pylori* у 30 детей, страдающих atopическим дерматитом. При изучении Galladari et al. 20 пациентов с atopическим дерматитом выяснили, что распространенность хеликобактерной инфекции среди них была значительно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Murasami et al. (1996) описали случай atopического дерматита у 14-летней девочки, у которой после эрадикации хеликобактерной инфекции АД был успешно устранен без какого-либо дополнительного лечения данного заболевания. В последующем доказана прямая корреляция между степенью инфицированности *H. pylori* и тяжестью дерматита. При высокой степени обсемененности *H. pylori* рецидивирующее течение atopического дерматита становится непрерывным, при отсутствии бактерий тяжесть дерматита минимальна, и больные с непрерывным течением заболевания не обнаруживаются [8, 11].

Таким образом, целесообразным представляется следующий алгоритм действий врача дерматолога (рис. 3)

Выводы

Доказана взаимосвязь между заболеваниями кожи и инфекцией *Helicobacter pylori*. Существует корреляция между хеликобактерной инфекцией и клиникой ряда дерматозов. Необходима разработка единых клинических рекомендаций, в частности, направленных на полноценную диагностику и эрадикацию хеликобактерной инфекции при дерматозах. Целесообразно оптимизировать работу гастроэнтерологов с целью повышения качества распознавания дерматологических признаков патологии пищеварительной системы и работу дерматологов с целью повышения частоты выявления сопутствующей инфекции *Helicobacter pylori* у дерматологических больных.

Литература

1. Lewinska A., Whik M. *Biogerontology* 2017; 18 (2): 293-299.
2. Аркайкина, А.С. Внегастральные проявления хеликобактериоза / А.С. Аркайкина, А.В. Матвеева, А.М. Мосина // *Успехи современного естествознания*. — 2011. — №8. — С.87-88.
3. Официальный сайт European Helicobacter Study Group. www.helicobacter.org
4. DorerMS, TalaricoS, SalamaNR. *Helicobacter pylori's unconventional role in health and disease PLoSPathog.* 2009; 5(10): e1000544
5. Cizginer, S. Approach to *Helicobacter pylori* infection in geriatric population / S.Cizginer; Z.Ordu, A.Kadayifci // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2017.-N 5(3).-P. 139–147.
6. С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко. Рекомендации Маастрихт V / Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. *Consilium Medicum.* 2017; 8.1: 8-27
7. Бардахчян, Э. А. Роль *Helicobacter pylori* при развитии экстра-гастроуденальных заболеваний / Э. А. Бардахчян // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2005. — № 3. — С. 20-27.
8. Ярмолик Е.С. Роль хеликобактерной инфекции в развитии хронических кожных заболеваний // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2012. — № 4. — С. 18-22.
9. Shiotani, A. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases / A Shiotani [et al.] // *Helicobacter*. — 2015. — Vol. 6. — № 1. — p.60-65
10. Rebora, A. The management of rosacea / A.Rebora // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2012. — Vol. 3. — p.489-496
11. Tosti, A.P. *Helicobacter pylori* and skin diseases / A.P. Tosti, N. Figura // *Gastroenterol Int.* — 2014. — № 10. — p.37-39.

Медицинские профилактические осмотры: современное состояние проблемы

Н.В. Жукова, Ю.А. Лутай, В.В. Килесса, Е.А. Костюкова, М.Г. Шкадова,
Е.В. Максимова

Medical preventive examinations: current state of the problem

N.V. Zhukova, Yu.A. Lutai, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova, M.G. Shkadova, E.V. Maksimova

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

Ключевые слова: национальный проект «Здравоохранение», медицинский осмотр, профессиональные заболевания, профессиональные вредности, диспансеризация, трудовые отношения.

Резюме

Медицинские профилактические осмотры: современное состояние проблемы

Н.В. Жукова, Ю.А. Лутай, В.В. Килесса, Е.А. Костюкова, М.Г. Шкадова, Е.В. Максимова

В настоящее время активно реализуется Национальный проект «Здравоохранение», включающий в себя 9 целевых показателей, среди которых одним из основных является проведение профилактических медицинских осмотров. Согласно Паспорта Национального проекта периодические медицинские осмотры должны проходить все работающие граждане независимо от того, какой статус имеет организация или предприятие (государственный или частный). Согласно новому порядку, профилактический медицинский осмотр проводится ежегодно в качестве самостоятельного мероприятия, в рамках диспансеризации, а также в рамках диспансерного наблюдения. Основными задачами диспансеризации являются: раннее выявление хронических неинфекционных заболеваний, являющихся основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения РФ (болезни системы кровообращения (в первую очередь, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания); злокачественные новообразования; сахарный диабет; хронические болезни легких). Своевременное проведение медицинских осмотров позволит выяв-

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

Килесса Владимир Владимирович, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

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

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

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

Шкадова Марина Геннадьевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

лять хронические неинфекционные заболевания в их доклиническую фазу, что, в свою очередь, с помощью диспансерного наблюдения позволит увеличить количество трудоспособного населения и будет соответствовать основным задачам Национального проекта «Здравоохранение».

Abstract

Medical preventive examinations: current state of the problem

N.V. Zhukova, Yu.A. Lutai, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova, M.G. Shkadova, E.V. Maksimova

Currently, the National Healthcare project is being actively implemented, which includes 9 targets, among which one of the main ones is conducting preventive medical examinations. According to the National Project Passport, all working citizens must undergo periodic medical examinations, regardless of the status of the organization or enterprise (public or private). According to the new order, a preventive medical examination is carried out annually as an independent event, as part of a medical examination, as well as a part of a medical examination. The main tasks of the clinical examination are: early detection of chronic non-infectious diseases, which are the main cause of disability and premature mortality of the population of the Russian Federation (circulatory system diseases (primarily coronary heart disease and cerebrovascular diseases); malignant neoplasms; diabetes mellitus; chronic lung diseases). The timely conduct of medical examinations will allow to detect chronic non-communicable diseases in their preclinical phase, which, in turn, with the help of dispensary observation will increase the number of able-bodied people and will comply with the main tasks of the National Healthcare project.

Key words: national project "Healthcare", medical examination, occupational diseases, occupational hazards, medical examination, labor relations.

*Девять десятых нашего счастья основано на здоровье.
А. Шопенгауэр*

Национальный проект «Здравоохранение» является развитием одноименного приоритетного нацпроекта, стартовавшего в 2016 году. Всего в него включены восемь подразделов – федеральных проектов: «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», «Борьба с онкологическими заболеваниями», «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям», «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами», «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий», «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ)» и «Развитие экспорта медицинских услуг». Паспорт нацпроекта был утвержден 3 сентября 2018 года президиумом Совета при президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, реализация началась 1 января 2019 года [1].

Цели нацпроекта: ликвидация кадрового дефицита в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь; обеспечение охвата всех граждан профилактическими осмотрами не реже одного раза в год; повышение доступности и качества первичной медпомощи (в т. ч. в отдаленных местностях) и др.

Он включает в себя 9 целевых показателей, среди них основные:

- снижение смертности населения трудоспособ-

ного возраста с 455 случаев на 100 тыс. населения в 2018 году до 350 в 2024 году;

- снижение смертности от болезней системы кровообращения с 565 случаев на 100 тыс. населения в 2018 году до 450 в 2024 году;

- снижение смертности от новообразований, в т.ч. от злокачественных с 199,9 случая на 100 тыс. населения до 185 на 100 тыс. населения в 2024 году;

- снижение младенческой смертности с 5,5 случая на 1 тыс. родившихся детей до 4,5 в 2024 году;

- охват всех граждан профилактическими медицинскими осмотрами с 39,7% в 2018 году до 70% в 2024 году [2].

В рамках Национального проекта планируется завершить формирование сети национальных медицинских исследовательских центров (к 2024 году она должна насчитывать не менее 27 центров); во всех регионах образовать сеть центров амбулаторной онкологической помощи, обеспечивающих своевременность и комфортность прохождения диагностических процедур; создать федеральные центры протонной терапии (для онкобольных); развить профилактическое направление в педиатрии; обучить не менее 10 тыс. врачей-специалистов по профилям «Акушерство и гинекология», «Неонатология» и «Анестезиология и реаниматология» (в 2019-2024 годах); повсеместно внедрить процедуру аккредитации медицинских специалистов (к 2024 году); обеспечить гражданам в личном кабинете «Мое здоровье» на едином портале госуслуг доступ к записи на прием к врачу, получению сведений об оказанных медуслугах и электронным медицинским документам (к концу 2024 года).

Одним из путей реализации национального проекта «Здравоохранение» является проведение профилактических медицинских осмотров [3].

Вариантов реализации профилактического направления медицины великое множество: от предварительных, периодических профилактических медицинских осмотров при устройстве на работу, профилактических осмотров при прохождении комиссии по допуску к вождению транспортных средств, до, получившее широкое распространение во всех регионах страны, дополнительной диспансеризации работающих граждан.

Независимо от того, какой статус имеет организация или предприятие (государственный или частный), в них периодически должен проводиться медицинский осмотр.

С мая 2019 года вступил в силу новый порядок проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации взрослого населения, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2019 №124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» [4].

Согласно новому порядку, профилактический медицинский осмотр проводится ежегодно в качестве самостоятельного мероприятия, в рамках диспансеризации, а также в рамках диспансерного наблюдения.

Основные задачи:

1. Раннее выявление хронических неинфекционных заболеваний, являющихся основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения РФ, к которым относятся:

- болезни системы кровообращения (в первую очередь, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания);
- злокачественные новообразования;
- сахарный диабет;
- хронические болезни легких.

2. Выявление и коррекция основных факторов риска развития указанных заболеваний, к которым относятся:

- повышенный уровень артериального давления;
- повышенный уровень холестерина в крови;
- повышенный уровень глюкозы в крови;
- курение табака;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- нерациональное питание;
- низкая физическая активность;
- избыточная масса тела или ожирение.

3. Выявление употребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача.

В спектр скрининговых исследований профилактического медицинского осмотра включаются:

- анкетирование граждан в возрасте 18 лет и старше;
- сбор антропометрических данных (рост, масса тела, окружность талии), расчет индекса массы тела, для граждан в возрасте 18 лет и старше;
- измерение артериального давления на периферических артериях (от 18 лет и старше);
- флюорография или рентгенография легких для граждан в возрасте 18 лет и старше 1 раз в 2 года;
- определение уровня холестерина и глюкозы в крови натощак (от 18 лет и старше);
- определение относительного сердечно-сосудистого риска (от 18 до 39 лет включительно);
- определение абсолютного сердечно-сосудистого риска (от 40 до 64 лет включительно);
- электрокардиография в покое при первом прохождении профилактического медицинского осмотра, далее в возрасте 35 лет и старше;
- измерение внутриглазного давления при первом прохождении профилактического медицинского осмотра, далее в возрасте 40 лет и старше;
- осмотр фельдшером (акушеркой) или врачом акушером-гинекологом женщин в возрасте от 18 до 39 лет.

По итогам обследования – осмотр терапевта или врачом по медицинской профилактике:

- осмотр кожных покровов, слизистых губ и ротовой полости;
- пальпация щитовидной железы, лимфатических узлов

При наличии показаний определяются показания для направления с целью получения специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи и на санаторно-курортное лечение.

В программу профилактического медицинского осмотра не входит дополнительное обследование и осмотры врачей-специалистов. Если есть показания к ним, следует обратиться с результатами осмотра к участковому врачу по месту прикрепления и получить необходимые направления.

Граждане, работающие на вредных производствах или задействованные в отдельных видах работ, которые в соответствии с законодательством Российской Федерации проходят обязательные периодические медосмотры, профилактическому медицинскому осмотру не подлежат. Перечни вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядок проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, представлены в приложениях к

приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 апреля 2011 года № 302н [5].

Приказ № 302н — это нормативный акт, которым утвержден комплекс медицинских исследований, направленных на выявление патологических состояний у работников.

В нем устанавливается:

- Периодичность проведения медицинских осмотров. При этом, в Приказе конкретизируется их поведение для отдельных категорий сотрудников
- Полный перечень докторов узких специальностей, участие которых является обязательным.
- Характер медицинских исследований (функциональных или лабораторных), которые обязательны к проведению.

В статье 46 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ выделены следующие виды медосмотров:

- профилактический — направлен на раннее выявление опасных заболеваний и состояний;
- предварительный — проводится при приеме на работу;
- периодический — проводится на предприятиях в установленные нормативными актами периоды с целью выявления и профилактики профессиональных и иных заболеваний;
- предсменные или предрейсовые — производятся непосредственно перед выходом работника на смену;
- послесменные или послерейсовые — проводятся по окончании трудового дня.

К периодическим относятся также предварительные (до устройства на службу) и предсменные обследования. Практически ежедневно до работы медицинскому освидетельствованию подлежат сотрудники, деятельность которых чревата всевозможными рисками.

Например, предрейсовому или предсменному контролю подлежат водители, задействованные на перевозке людей или опасных грузов. Профессиональным требованием данной категории сотрудников является повышенная внимательность. Профпригодность водителей должна фиксироваться документально перед каждым рейсом. Причем законодательно предусматривается обнаружение не только алкоголя в крови у шоферов, но и других состояний, способных спровоцировать рассеянное внимание.

Кроме того, предсменный периодический контроль должен проводиться с целью обнаружения:

- наркотических средств в организме;
- остаточных симптомов употребления алкоголя;
- переутомления;
- использования запрещенных препаратов.

По итогам предсменного контроля водитель допускается или не допускается к работе.

Все перечисленные выше виды медосмотров, согласно статьям 212 и 213 Трудового кодекса, должны проводиться за счет работодателя. На время его

прохождения за работником сохраняется средняя заработная плата и должность. Об этом говорится в статьях 185, 212 и 219 ТК РФ. Расходы на проведение таких медицинских осмотров учитываются в расходах по прибыли, в соответствии с подп. 7 п. 1 ст. 264 НК РФ. Об этом напомнил Минфин в Письме от 26.11.2018 № 03-03-06/1/85069 [6].

Особо отметим, что работники в возрасте до 18 лет подлежат обязательному медицинскому осмотру, а сотрудники в возрасте до 21 года обязаны проходить медицинский осмотр ежегодно.

Существующее законодательство предусматривает ответственность для работодателей, допустивших сотрудников к работе без прохождения обязательного медицинского осмотра. Наказание за такое правонарушение предусмотрено частью 3 статьи 5.27.1 КоАП РФ. По этой норме, должностным лицам грозит штраф в размере от 15 000 до 25 000 рублей. Лицам, осуществляющим предпринимательскую деятельность без образования юридического лица, — от 15 000 до 25 000 рублей. Юридическим лицам сулит штраф от 110 000 до 130 000 рублей. Стоит учитывать, что размер штрафа зависит от количества незаконно допущенных к труду работников. Если из-за уклонения от прохождения медосмотра здоровью сотрудника будет нанесен вред или наступит его смерть, действия работодателя будут квалифицироваться в соответствии с нормами Уголовного кодекса [10].

Что касается сотрудников, отказывающихся по каким-либо причинам проходить медицинский осмотр, то их необходимо отстранить от работы до того момента, пока они не получат заключения, подтверждающего пригодность к труду. Такую ответственность предусматривает статья 76 ТК РФ. Подчеркнем, что на время отстранения заработная плата за сотрудником не сохраняется, и его необходимо ознакомить с этим фактом.

Предварительные медицинские осмотры проводятся при поступлении на предприятия, характер работы на которых предъявляет повышенные требования к состоянию здоровья работающих, т. е. их проводят для проверки возможностей человека заниматься определенным видом труда. К таким предприятиям относятся, прежде всего заводы, фабрики, учреждения, работа в которых связана с профвредностями. Предварительные медицинские осмотры проходят лица, профессия которых требует от них повышенной физической крепости, быстрой ориентации, отличного зрения, слуха и др. (например, профессия рыбака, шофера, летчика и т. д.). Подростки при поступлении на работу проходят предварительный медицинский осмотр вне зависимости от характера производства [5].

Предварительный медицинский осмотр обязателен также при приеме на работу на такие важные в противозидемическом отношении объекты, как предприятия пищевой промышленности, общественного питания и торговли продовольственными товарами, банные и парикмахерские услуги,

очистные сооружения, лечебно-профилактические и детские учреждения и некоторые другие объекты. В этом случае осмотры направлены на то, чтобы не допустить на работу в указанные учреждения больных инфекционными, гнойничковыми и глистными болезнями, т. к., работая на данном предприятии, эти работники могут быть источником массового заражения окружающих. Осмотры, как правило, сопровождаются проверкой обследуемых на носительство возбудителей-инфекции.

Предварительные медицинские осмотры обязательны для лиц, поступающих в высшие и средние специальные учебные заведения.

К предварительным медицинским осмотрам относятся также осмотры, проводимые при призыве в Вооруженные Силы РФ. Результат медицинского осмотра в данном случае определяет пригодность призывника к военной службе и учитывается при распределении призывников по видам вооруженных сил и родам войск.

Рабочие, служащие, учащиеся, принятые на работу (службу) после предварительного медицинского осмотра, через определенный срок, обычно через несколько месяцев, но не более чем через год, подвергаются периодическому медицинскому осмотру.

Периодические медицинские осмотры являются профилактическими осмотрами. Они проводятся с целью наблюдения за состоянием здоровья обследуемых лиц, выявления ранних признаков заболевания или профилактического отравления для своевременного принятия необходимых лечебно-профилактических мер.

Периодические медицинские осмотры осуществляются обычно в отношении всех контингентов, проходивших предварительный медицинский осмотр, лиц, охватываемых диспансеризацией, а также детей начиная с младшего возраста и до окончания ими школы. Детям от 1 года до 3 лет один раз в 3 месяца проводят медицинский осмотр и один раз в год — санацию полости и дегельминтизацию. Ежегодно после летних каникул проводят углубленный медицинский осмотр школьников — с антропометрией, проверкой остроты зрения и слуха [7, 8].

Целевым медицинским осмотрам подвергаются лица, обратившиеся за медпомощью (так, например, проявляется онкология, настороженность в отношении больных, вне зависимости от причин их обращения к врачу, с целью раннего выявления признаков зарождающейся опухоли), или проводятся одномоментные целевые обследования (осмотры) определенного коллектива (например, проведение флюорографии с целью раннего обнаружения признаков туберкулезного поражения легких).

По завершении мероприятия медучреждение составляет заключительный акт (в срок до 30 дней). Заверенный документ, подписанный врачом-профпатологом, руководителем медицинского центра и направляется в территориальный отдел Роспотребнадзора на согласование.

В 2019 году, возможно, в Приказ Министерства

здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011 № 302н будут внесены некоторые изменения. На едином портале размещения проектов нормативных актов опубликовано уведомление о том, что Министерство труда готовится сократить список работников, которых необходимо регулярно отправлять на медосмотры.

В настоящее время, в связи с началом движения поездов в декабре 2019 из Республики Крым на материковую часть Российской Федерации в г. Симферополе активно проводится предварительный медицинский осмотр работников железной дороги. Ведущей профессией по количеству выявляемых профессиональных заболеваний (ПЗ) по статистике соседних регионов является машинист локомотива (помощник машиниста). Безопасность движения поездов в значительной мере определяется состоянием здоровья работников именно этой профессиональной группы. Следующей профессиональной группой являются механики рефрижераторного депо, затем сварщики. В структуре профессиональных заболеваний железнодорожников лидирует нейросенсорная тугоухость (НСТ). Причем большая половина больных с профессиональной НСТ относятся к работникам локомотивных бригад.

На протяжении ряда последних лет и в целом по Российской Федерации, по данным Роспотребнадзора, НСТ является ведущей нозологической формой в структуре профессиональных заболеваний, вызванных воздействием физических факторов (46,65%), составляя к 2013 году 59,25%. Второе место в РФ принадлежит ПЗ вследствие перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем организма работников в процессе их трудовой деятельности (23,7%). На третьем месте — ПЗ от воздействия промышленных аэрозолей (18,25%), на четвертом — заболевания (интоксикации), вызванные химическими веществами (6,43%). На долю ПЗ, возникших от воздействия биологических факторов, приходится 4,96% [9].

Второе место после НСТ у работников железной дороги занимают пылевые болезни органов дыхания (9,2%). Профессиональные заболевания, связанные с воздействием промышленных аэрозолей представлены пылевыми бронхитами, включая ХОБЛ (61,5%), пневмокониозами сварщиков (30,8%). На третьем месте в структуре заболеваемости железнодорожников заболевания (интоксикации), вызванные воздействием химических факторов — 7,0%. Среди ПЗ этой группы — токсические бронхиты, токсический гепатит, интоксикации марганцем, профессиональные аллергозы [11].

Согласно Приложению 2 Приказа 302н, работники железной дороги проходят предварительный медицинский осмотр у невролога, офтальмолога, отоларинголога, хирурга, дерматовенеролога, пульмонолога и терапевта. При этом проводятся следующие лабораторные и функциональные показатели: рост, вес, определение группы крови и резус-фактора, аудиометрия, исследование вестибулярного анализа

тора, острота зрения, цветоощущение, определение полей зрения, биомикроскопия сред глаза, офтальмоскопия глазного дна, спирометрия, флюорография органов грудной клетки, электрокардиография, электроэнцефалография.

Железнодорожный транспорт в РФ занимает приоритетное положение среди других видов транспорта, выполняя около 80% объема грузооборота и около 40% пассажирских перевозок. Таким образом, проводя предварительный, а затем и периодический медицинские осмотры у работников железной дороги, врачи-профпатологи принимают активное участие в улучшении качества железнодорожных перевозок [12].

Таким образом, своевременное проведение медицинских осмотров позволит выявлять хронические неинфекционные заболевания в их доклиническую фазу, что, в свою очередь, с помощью диспансерного наблюдения позволит увеличить количество трудоспособного населения и будет соответствовать основным задачам Национального проекта «Здравоохранение».

Литература

1. Национальный проект «Здравоохранение»/ <http://www.gosdramadgor.ru/i/upload/imag/es/2018/7/25/1532512237.26174-1-15781.pdf>
2. Паспорт национального проекта «Здравоохранения»/ <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OxAbPOweWajk1prKDEpregEcdul.pdf>
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2012 г. N 1011н г. Москва «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра»/ <https://rg.ru/2013/01/23/medosmotr-dok.html>
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. N 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения»/ <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72130858>
5. Приказ Минздрава России от 12.04.2011 N 302н (ред. от 06.02.2018) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся

обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.10.2011 N 22111).

6. Трудовой кодекс Российской Федерации» от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 02.08.2019)/ http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34683/
7. Приказ МЗ и СР РФ от 28 апреля 2007 г. N 307 «О стандарте диспансерного (профилактического) наблюдения ребенка в течение первого года жизни».
8. Приказ Минздравмедпротам РФ от 14 марта 1995 г. N 60 «Об утверждении инструкции по проведению профилактических осмотров детей дошкольного и школьного возрастов на основе медико-экономических нормативов».
9. Профессиональная патология: национальное руководство/ под ред. Н.Ф. Измерова. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
10. Борисов, А. Н. Постатейный комментарий к Федеральному закону «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» / А.Н. Борисов. – М.: Юстицинформ, 2011. – 304 с.
11. Косарев, В. В. Профессиональные заболевания органов дыхания / В.В. Косарев, С.А. Бабанов. – Москва: Мир, 2013. – 112 с.
12. Я.П. Бичкаев, Л.М. Горохова, Н.А. Мартынова Влияние производственных факторов на развитие основных заболеваний у различных профессиональных групп железнодорожников/ Экология человека. - 2008. - 1. - С.44-51.

Новые оральные антикоагулянты как эффективная и безопасная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Е.А. Захарьян, В.И. Садовой, С.Р. Зекрияева, О.В. Солдатова

New oral anticoagulants as effective and safe prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation patients

E.A. Zaharyan, V.I. Sadovoy, S.R. Zekriyeva, O.V. Soldatova

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

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, новые оральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, идаруцизумаб, андексанет альфа, кардиоэмболический инсульт, геморрагические осложнения, антидот

Резюме

Новые оральные антикоагулянты как эффективная и безопасная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Е.А. Захарьян, В.И. Садовой, С.Р. Зекрияева, О.В. Солдатова

В данной статье рассматриваются способы профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и особенности применения антикоагулянтной терапии. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) значительно расширили возможности антитромботической терапии, в сравнении с антагонистами витамина К (АВК).

Повышение безопасности применения НОАК стало необходимым в связи с их широким использованием в клинической практике. Появление специфических антидотов стало новой ступенью в обеспечении безопасности применения антикоагулянтной терапии, так как антагонисты НОАК позволяют быстро нейтрализовать их эффект в случае развития жизнеугрожающих кровотечений или необходимости экстренного хирургического вмешательства. Мировой клинический опыт

Захарьян Елена Аркадьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация locrep@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.

Садовой Валерий Иванович – кандидат медицинских наук, заведующий Структурным подразделением Кардиологический диспансер ГБУЗ РК «РКБ им Н.А. Семашко». Контактная информация visadovoy@mail.ru, 295026, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Гагарина, 15, СП Кардиологический диспансер.

Зекрияева Сабина Руслановна – студентка 6 курса Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация sabina99mt@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.

Солдатова Ольга Валериевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация olgasolda@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.

подтвердил эффективность и безопасность использования НОАК при условии правильного дозирования и соблюдения рекомендаций. Кроме того, НОАК стали более простыми в применении: не требуют контроля международного нормализованного соотношения (МНО), обладают минимальным взаимодействием с другими лекарственными препаратами и отсутствием взаимодействия с пищевыми продуктами. Благодаря этому, увеличивается число пациентов, получающих необходимую антикоагулянтную терапию, а также, благодаря простоте применения, повышается приверженность пациентов к лечению. Уникальные особенности НОАК позволяют надеяться на расширение показаний к их применению в ближайшем будущем.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, новые оральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, идаруцизумаб, андексанет альфа, кардиоэмболический инсульт, геморрагические осложнения, антидот.

Abstract

New oral anticoagulants as effective and safe prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation patients

E.A. Zaharyan, V.I. Sadovoy, S.R. Zekriyeva, O.V. Soldatova

This article discusses methods of preventing cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation and features of anticoagulation therapy. New oral anticoagulants have greatly expanded the potential for antithrombotic therapy, compared to vitamin K antagonists.

Improved safety of new oral anticoagulants has become necessary due to their extensive use in clinical practice. The emergence of specific antidotes has become a new step in ensuring the safety of anticoagulant therapy, as new oral anticoagulants antagonists quickly neutralize their effect in the event of life-threatening bleeding or the need for emergency surgery. Global clinical experience has confirmed the effectiveness and safety of new oral anticoagulants use, provided that the correct dosage and recommendations are followed. In addition, new oral anticoagulants have become easier to use: do not require control of the international normalized ratio (INR), have minimal interaction with other drugs and lack of interaction with food. As a result, the number of patients receiving the necessary anticoagulant therapy increases. The unique features of the new oral anticoagulants make it possible to hope to expand the indications for their application in the near future.

Keywords: atrial fibrillation, new oral anticoagulants, Dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, idarucizumab, Andexanet alpha, cardioembolic stroke, hemorrhagic complications, antidote.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, которое приводит к инвалидизации и смертности пациентов. Распространенность ФП среди населения увеличивается с каждым годом и составляет в данный момент около 1-2% [5].

У пациентов с ФП значительно повышен риск развития кардиоэмболического инсульта, который является жизнеугрожающим осложнением данной патологии [4]. В связи с этим возникает необходимость длительного применения антикоагулянтной терапии для профилактики тромбообразования в левом предсердии, которое впоследствии может привести к развитию инсульта [11].

В течение 50 лет основными препаратами для предотвращения кардиоэмболического инсульта на фоне ФП были антагонисты витамина К (АВК) (варфарин) и ацетилсалициловая кислота (АСК). Трудности использования варфарина заключаются в постоянной необходимости контроля МНО и поддержании его значений в пределах 2.0-3.0 [11], наличии узкого терапевтического окна и медленном наступлении и окончании эффекта. Кроме того, существуют особенности взаимодействия с некоторыми лекарственными препаратами (антибиотики,

гиполипидемические препараты, оральные контрацептивы, витамины К и С и т.д.) и пищевыми продуктами, также играют роль генетические особенности пациентов. Сложность подбора дозы варфарина состоит в развитии геморрагических осложнений при превышении, а также инсульта – при недостаточной его дозировке [2]. Все вышеперечисленные особенности варфарина позволяют применять его только у половины пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, и лишь у половины из них МНО находится в пределах необходимых значений.

В связи с множественными сложностями и особенностями использования варфарина, возникла необходимость поиска более эффективных, безопасных и простых в назначении и контроле препаратов.

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК) стали огромным прорывом в профилактике инсультов у больных с фибрилляцией предсердий. К НОАК относятся: прямой ингибитор тромбина – дабигатрана этексилат, прямые ингибиторы Ха-фактора – ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Преимущество НОАК перед варфарином заключается в стабильном и предсказуемом эффекте, в минимальном взаимодействии с большинством лекарственных препара-

ратов, отсутствии необходимости лабораторного контроля, отсутствии взаимодействия с пищевыми продуктами, сравнительно быстром начале и окончании действия.

Ривароксабан – актуальный на сегодняшний день НОАК, механизм действия которого заключается в прямом ингибировании Ха фактора. Показаниями к назначению является профилактика инсульта и системной эмболии у лиц с ФП, а также лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика их рецидивов. Обладает 80-100% биодоступностью при приеме дозы 10 мг и 66% при приеме 20 мг. Максимальная концентрация достигается через 2-4 часа после употребления препарата. Практически не взаимодействует с лекарственными препаратами других групп. Ривароксабан имеет достаточно широкое терапевтическое окно с большим промежутком доз между антикоагулянтным действием и развитием геморрагических осложнений [7].

ROCKET AF – крупное исследование, в котором оценивалась эффективность предотвращения инсультов и системных эмболий ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с ФП. В исследовании участвовало 7131 пациентов, принимающих ривароксабан (20 мг 1 раз в день) и 7133 – варфарин (МНО 2.0-3.0). В результате эксперимента, инсульт или системная эмболия развилась у 1,7% пациентов, принимающих ривароксабан, и у 2,2% пациентов, принимающих варфарин, крупные или клинически значимые некрупные геморрагические осложнения наблюдались у 14,5% пациентов, принимающих варфарин, и у 14,9% пациентов, принимающих ривароксабан (из них внутричерепные – 1,2% и 0,8%, соответственно).

XANTUS – это первое международное проспективное неинтервенционное исследование, которое проводилось с целью изучения применения препарата ривароксабан у пациентов с неклапанной ФП и риском развития тромбоэмболических осложнений. Решения о дозировке лекарственного препарата и длительности терапии принимал лечащий врач. За пациентами наблюдали на протяжении 1 года. За пациентами, преждевременно прекратившими прием препарата, наблюдение длилось 30 дней после последнего приема ривароксабана. В результате проведенного исследования были получены следующие данные: частота развития больших кровотечений составила 2,1 случая на 100 пациенто-лет, частота инсульта – 0,7 случая на 100 пациенто-лет, частота тромбообразования – 0,1 случай на 100 пациенто-лет и 1,9 случаев на 100 пациенто-лет смертельных исходов [7]. 80% пациентов были привержены к лечению в течение года, а 75% пациентов были удовлетворены результатами лечения. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о низкой частоте развития геморрагических осложнений и кардиоэмболического инсульта на фоне приема ривароксабана. Данные, полученные в исследовании XANTUS, согласуются и дополняют

данные полученные в исследовании ROCKET AF, что подтверждает эффективность этого препарата [13].

Таким образом, в результате клинических исследований было доказано, что ривароксабан является приемлемой заменой варфарину, так как он эффективнее предупреждает риск кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП, обладает меньшей частотой внутричерепных кровотечений и является более простым в приеме, так как не требует контроля МНО и не обладает существенным взаимодействием с другими препаратами [13].

Апиксабан является прямым ингибитором FXa, обратимо и селективно блокирующим активный центр фермента. Показаниями к применению препарата являются: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП, лечение и профилактика ТГВ и ТЭЛА. В дозировке до 10 мг биодоступность составляет 50%. Максимальная концентрация в крови достигается через 3-4 часа после приема [10].

ARISTOTLE – исследование, в котором исследовалась эффективность и безопасность приема апиксабана и варфарина [9]. В ходе клинического исследования было установлено снижение частоты инсультов и системных тромбоэмболий на 21%, смертности – на 11%, геморрагических инсультов – на 49% и больших кровотечений на 31% при приеме апиксабана.

Огромное клиническое значение имеет более эффективное и безопасное применение апиксабана у пациентов со снижением функции почек и сопутствующей ИБС. Эффективность апиксабана в профилактике инсульта выше, чем варфарина, вне зависимости от функции почек. У лиц с клиренсом креатинина <50 мл/мин превосходство апиксабана по уменьшению частоты кровотечений проявляется в большей мере. Во время проведения исследования функция почек уменьшилась примерно равнозначно как у пациентов принимающих варфарин, так и у принимающих апиксабан, но при этом свойства апиксабана не изменились [10]. По информации российского регистра пациентов с ФП РЕКВАЗА, процент хронической болезни почек (ХБП) среди российских пациентов с ФП составил 47% [1], что подчеркивает высокую значимость данного механизма действия апиксабана.

Датское национальное когортное исследование проводилось с целью сравнения эффективности и безопасности варфарина, апиксабана, дабигатрана и ривароксабана у лиц с ФП. В исследовании приняли участие 61 678 пациентов (57% – получали варфарин, 21% – дабигатран, 12% – ривароксабан, 10% – апиксабан). Частота геморрагических осложнений в сравнении с варфарином была меньше в группе апиксабана (отношение шансов (ОШ) 0,63, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,53-0,76) и дабигатрана (ОШ 0,61, ДИ 0,51 – 0,74). Смертность оказалась ниже в группе апиксабана (спустя год ОШ 0,65, 95% ДИ 0,56 – 0,75) и дабигатрана (ОШ 0,63, 0,48 – 0,82) [12].

В настоящий день аликсабан является единственным препаратом, который по результатам рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) III фазы снижает частоту инсультов и больших геморрагических осложнений одновременно.

Эдоксабан – прямой ингибитор Ха-фактора. Абсолютная биодоступность составляет 62%. Максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 часа. Период полувыведения составляет 10-14 часов. Применяется с целью уменьшения риска инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП, а так же для лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА [1].

Исследование ENGAGE AF-TIMI 48 было проведено с целью сравнения эффективности двух разных доз эдоксабана с эффективностью варфарина у больных с ФП. В результате II фазы исследования, в которой принимали участие 1146 с ФП, было доказано, что применение эдоксабана 30 мг или 60 мг 1 раз в сутки безопаснее, чем его двукратный прием. III фаза включала 8292 пациента с острыми венозными тромбоэмболиями. Результаты свидетельствуют, что 60 мг эдоксабана 1 раз в сутки значительно снижает частоту геморрагических осложнений в сравнении с варфарином [18].

Андексанет альфа – это антидот антагонистов Ха фактора (ривароксабан, эдоксабан и аликсабан). Он является молекулой неактивного модифицированного человеческого рекомбинантного Ха фактора.

ANNEXA-4 – исследование, проводившееся с целью оценки эффективности андексанета, итоги которого были объявлены в 2019 году [6]. В исследовании принимали участие 352 пациента с кровотечениями после приема одного из антагонистов Ха фактора. Через 12 часов после введения андексанета у 82% пациентов удалось добиться остановки кровотечения. 14% составили смертельные исходы и 10% – ишемические события. Данных о применении андексанета у пациентов, требующих экстренного хирургического вмешательства, в данный момент нет.

Дабигатран этексилат является первым НОАК, зарегистрированным в 2011 году в Европе, а затем и в России. Применяется для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Механизм действия заключается в прямом ингибировании тромбина. Абсолютная биодоступность составляет около 6,5%. Максимальная концентрация в крови достигается через 0,5-2 ч. Период полувыведения препарата – 10 часов [16].

RE-LY – глобальное исследование III фазы, основной целью которого было доказать, что дабигатран обладает, как минимум, такой же эффективностью в предотвращении инсульта, как варфарин. В исследовании принимали участие 18 113 пациентов. Результаты показали, что дабигатран этексилат в дозировке 150 мг 2 раза в сутки уменьшает риск развития инсульта на 34% в сравнении с варфарином, а в дозировке 110 мг 2 раза в сутки сокращает частоту геморрагических осложнений на 20%.

Важным также является факт того, что дабигатран не обладает гепатотоксичностью [17].

RELY-ABLE – крупное исследование, проводившееся с целью получения информации о долгосрочном эффекте лечения пациентов, участвовавших в исследовании RE-LY. Данные, полученные в результате RELY-ABLE, и дальнейшее наблюдение в системе Medicare подтвердили результаты, полученные в исследовании RE-LY, и установили, что у лиц старше 80 лет, а также при нарушении функции почек частота возникновения кровотечений была значимой [17].

В 2017 году было произведено исследование REDUAL PCI, где исследовалась двойная терапия, которая включает дабигатран этексилат и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов в качестве предотвращения тромбоза у пациентов с ФП, которые перенесли стентирование коронарных артерий. В результате исследования было установлено, что двойная терапия значительно снижает риск развития геморрагических осложнений в сравнении с тройной терапией, включающей АСК + ингибитор P2Y₁₂ + варфарин [3].

Итак, дабигатран является одним из ведущих НОАК для предотвращения кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки является более эффективным в сравнении с АВК в профилактике инсульта у людей с ФП при более низкой частоте геморрагических осложнений.

Довольно часто возникают ситуации, когда пациенту необходима экстренная нейтрализация антикоагулянтного эффекта, например, при переломах, экстренных хирургических вмешательствах, инфекциях, имплантации водителя ритма и т.д. Дабигатран стал первым новым оральным антикоагулянтом у которого есть свой специфический антагонист – идаруцизумаб [15], что значительно расширяет возможности врача в проведении тех или иных процедур у лиц, находящихся на терапии НОАК.

Идаруцизумаб – специфический антагонист дабигатрана, который является фрагментом человеческого моноклонального антитела (Fab). Связывающая способность идаруцизумаба с дабигатраном превосходит связывающую способность дабигатрана к тромбину в 300 раз. Идаруцизумаб не обладает протромботическим действием, так как он не способен связываться с другими факторами свертывания и тромбоцитами [16]. Комплекс «идаруцизумаб-дабигатран» обладает большой скоростью образования и характеризуется высокой стабильностью. Показаниями к применению являются экстренные хирургические вмешательства, жизнеугрожающие и неконтролируемые кровотечения.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании I фазы участвовали 47 мужчин без сопутствующей патологии. Добровольцы были разделены на 4 группы, в зависимости от принимаемой дозировки (1, 2, 4, 5+2,5 г)

[8]. Все мужчины-добровольцы получали в течение 3 суток дабигатран в дозировке 110 мг 2 раза в день. На 4 сутки им вводили идаруцизумаб в одной из доз или плацебо. Наблюдалась быстрая нормализация разведенного тромбинового времени на фоне применения всех доз идаруцизумаба, кроме дозировки 1 г.

RE-VERSE AD – исследование III фазы, которое проводилось с целью оценки эффективности и безопасности идаруцизумаба в ситуации, требующей экстренной нейтрализации антикоагулянтного эффекта [14]. 503 пациента, участвовавших в исследовании, были разделены на 2 группы. В первой группе находились пациенты с жизнеугрожающими кровотечениями, а во второй – требующие экстренного оперативного вмешательства. В обеих группах идаруцизумаб вводили по 2,5 г с промежутком в 15 минут дважды. В первой группе у 67,7% пациентов в течение суток прекратилось кровотечение (среднее время – 2,5 часа). Во второй группе к оперативному лечению приступали, в среднем, через 1,6 часа. Нарушения гемостаза не были выявлены ни у одного пациента второй группы.

Таким образом, НОАК существенно расширили возможности антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Адекватная терапия существенно снижает вероятность церебральных нарушений у этой категории людей. В результате большого количества исследований подтвердилась эффективность и безопасность их применения в сравнении с АВК. Отсутствие потребности постоянного лабораторного контроля значительно облегчило проведение антикоагулянтной терапии. Минимальное взаимодействие с другими лекарственными препаратами позволяет получать необходимое лечение большему числу пациентов с ФП, а появление специфических антагонистов у НОАК дает возможность экстренно нейтрализовать эффект.

Литература

1. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВИЗ.А). Рациональная фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – 10(4): 366-77.24
2. Beyer-Westendorf J., Foerster K., Pannach S. et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. BLOOD. 2014, 124 (6): 955-62.
3. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med, 2017 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
4. Caterina R.D., Camm A.J. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. Eur. Heart J. (2014), 35: 3328-35.
5. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation 2014, 129:837-47.
6. Connolly S. J., Crowther M., Eikelboom J. W., et al. ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2019 Feb 7.
7. Di Minno M.N., Ambrosino P., Dello Russo A. et al. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. Thromb Haemost 2016, 115(3):663-77.

8. Glund S., Stangier J., Schmohl M., et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. Lancet. 2015;386 (9994):680-690
9. Granger C., Alexander J., McMurray J. et al for the ARISTOTLE Committee and Investigators. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2011, 365: 981-92.
10. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Andersson U., et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol, 2016, 1(4): 451-460. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1170.
11. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
12. Larsen T.B., Skjoth F., Nielsen P.B., Kjaeldgaard J.N., Lip G.Y. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ, 2016, 353: i3189.
13. Nessel C., Mahaffey K., Piccini J. et al. Incidence and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: results from the ROCKET AF trial. Chest 2012, 142(1):84-92.
14. Pollack C. V., Reilly P. A., van Ryn J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. N Engl J Med. 2017, 377 (5):431-441.
15. Release The U.S. Food and Drug Administration today granted accelerated approval to Praxbind (idarucizumab) for use in patients who are taking the anticoagulant Pradaxa (dabigatran) during emergency situations when there is a need to reverse Pradaxa's blood-thinning effects. 2015.
16. Schiele F., van Ryn J., Canada K. et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood. 2014, 121 (18):3554-3562
17. Stuart J. Connolly et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation. Circulation. 2011, 123
18. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. Engl J. Med 2013, 369: 1406 – 1415.

Влияние дозированной физической нагрузки на показатели суточного мониторинга артериального давления у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких

М.А. Бубнова, О.Н. Крючкова¹, Т.В. Кучеренко²

The effect of dosed physical activity on daily blood pressure monitoring in patients with a combination of hypertension and chronic obstructive pulmonary disease.

M.A. Bubnova, O.N. Kryuchkova, T.V. Kucherenko

¹ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, ² ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7»

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, суточное мониторирование артериального давления, дозированная ходьба, физическая нагрузка

Резюме

Влияние дозированной физической нагрузки на показатели суточного мониторинга артериального давления у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких

М.А. Бубнова, О.Н. Крючкова, Т.В. Кучеренко

Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных пациентов требует внедрения новых терапевтических стратегий, включающих реабилитационные программы.

Цель исследования: изучение влияния дозированной физической нагрузки на параметры суточного мониторинга артериального давления у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких.

Материал и методы. Обследовано 85 пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких, средний возраст $60,9 \pm 1,06$ лет. Пациентам группы 1 ($n=45$),

Бубнова Марина Андреевна, 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: marina.ganzena@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

Кучеренко Татьяна Владимировна, заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7». Контактная информация: 295024 Республика Крым, г. Симферополь, ул. 60 лет Октября, 30.

кроме стандартной антигипертензивной терапии, назначена ежедневная дозированная ходьба с учетом оценки индивидуальных безопасных показателей частоты сердечных сокращений. Больным группы 2 (n=40) рекомендована аналогичная медикаментозная терапия без выполнения физических тренировок. Всем в начале лечения и через 6 недель проводили суточное мониторирование артериального давления.

Результаты. При изучении суточных показателей артериального давления в группе 1 на фоне лечения обнаружено статистически значимое снижение систолического, диастолического и среднего артериального давления, а также уменьшение индекса нагрузки давлением за сутки, днем и ночью ($p < 0,001$). В группе 2 вышеуказанные показатели снижались менее интенсивно, средненочное диастолическое артериальное давление осталось неизменным. В группе пациентов, систематически занимающихся дозированной ходьбой, отмечалось уменьшение пульсового давления ($p < 0,001$). В группе пациентов, получающих медикаментозную терапию, показатели пульсового давления снижались меньше (за сутки $p = 0,011$, днем $p = 0,020$, ночью $p = 0,008$). На фоне терапии статистически значимое снижение вариабельности артериального давления наблюдалось только в группе 1. В группе 2, где пациенты получали лишь медикаментозную терапию, различий до лечения и после не обнаружено. Скорость утреннего подъема систолического и диастолического артериального давления в группе 1 также уменьшалась больше ($p < 0,001$ для обоих показателей), чем в группе 2 ($p = 0,020$ и $p = 0,001$).

Заключение. Добавление к стандартной антигипертензивной терапии у коморбидных пациентов физических методов реабилитации способствует более быстрой и эффективной нормализации показателей суточного мониторирования артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, суточное мониторирование артериального давления, дозированная ходьба, физическая нагрузка.

Abstract

The effect of dosed physical activity on daily blood pressure monitoring in patients with a combination of hypertension and chronic obstructive pulmonary disease.

M.A. Bubnova, O.N. Kryuchkova, T.V. Kucherenko

The high incidence of cardiovascular complications in comorbid patients requires the introduction of new therapeutic strategies, including rehabilitation programs.

Objective: to study the effect of dosed physical activity on the parameters of daily monitoring of blood pressure in patients with a combination of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. 85 patients with combination of arterial hypertension and COPD, average age 60.9 ± 1.06 years were examined. Patients of group 1 (n=45) in addition to standard antihypertensive therapy, daily dosed walking was prescribed, taking into account the assessment of individual safe heart rate indicators. Patients of group 2 (n=40) are recommended similar drug therapy without physical training. All patients at the beginning of treatment and after 6 weeks were underwent daily monitoring of blood pressure.

Results. The study of daily blood pressure in group 1 on the background of treatment revealed a statistically significant decrease in systolic, diastolic and mean blood pressure, and a decrease in the index of pressure load per day, day and night ($p < 0.001$). In group 2, these indicators decreased less intensively, the mid-diastolic blood pressure remained unchanged. In the group of patients systematically engaged in dosed walking, a decrease in pulse pressure was noted ($p < 0.001$). In the group of patients receiving drug therapy, pulse pressure decreased less (pulse blood pressure per day $p = 0.011$, pulse blood pressure in the daytime $p = 0.020$, pulse blood pressure at night $p = 0.008$). During therapy, a statistically significant decrease in blood pressure variability was observed only in group 1, against the background of the use of physical rehabilitation methods. In group 2, where patients received only drug therapy, there were no differences before and after treatment. The morning rise rate of systolic and diastolic blood pressure in group 1 also decreased more ($p < 0.001$ for both indicators) than in group 2 ($p = 0.020$ for systolic and $p = 0.001$ for diastolic blood pressure).

Conclusion. The addition of physical rehabilitation methods to standard antihypertensive therapy in comorbid patients contributes to a faster and more effective normalization of indicators of blood pressure monitoring

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, daily monitoring of blood pressure, dosed walking, physical activity.

Кардиоваскулярная патология продолжает занимать лидирующие позиции среди причин смертности взрослого населения всего мира [1]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ), являющейся главным модифицируемым фактором сердечно-сосудистых осложнений, продолжает неуклонно расти, несмотря на регулярно обновляющиеся международные клинические рекомендации и широкий арсенал терапевтических средств [2, 3]. Усугубляет ситуацию проблема коморбидности, в частности, сочетание таких заболеваний кардиоваскулярной и респираторной систем, как АГ и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [4]. Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений в данной группе пациентов требует внедрения новых терапевтических стратегий, в том числе включающих реабилитационные программы на всех этапах лечения пациентов. Одним из главных компонентов комплексных кардиореабилитационных программ являются регулярные физические тренировки. В исследованиях доказано, что физические упражнения способствуют нормализации функции эндотелия, улучшению коронарного кровотока, снижению массы тела, коррекции метаболических расстройств и нормализации показателей офисного артериального давления (АД) [5]. В документе «The Physical Activity Guidelines for Americans 2018» акцентируется внимание на положительном влиянии физических тренировок на психическое состояние пациентов, нормализацию сна, улучшение когнитивных функций и уменьшение вероятности развития деменции [6]. В методических рекомендациях по физической активности, разработанных проф. М.Г. Бубновой и Д.М. Ароновым, подчеркивается, что регулярные физические нагрузки приводят к снижению сердечно-сосудистой смертности на 30%, общей смертности на 20%, случаев госпитализации на 60% [5].

Наиболее доступным и эффективным методом физической реабилитации для пациентов в домашних условиях, а также безопасным, с точки зрения ортопедического риска и риска сердечно-сосудистых осложнений, является дозированная ходьба [7]. Однако, исследования, посвященные изучению эффективности контроля артериального давления с использованием регулярных физических тренировок у коморбидных пациентов, на сегодняшний день отсутствуют. Таким образом, изучение данной проблемы представляет большой интерес.

Цель исследования

Изучение влияния дозированной физической нагрузки на параметры суточного мониторинга артериального давления у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7» и ФГКУ «Клинический санаторий «Пограничник» ФСБ России. В исследование включено 85 пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ, из них 46% женщин и 54% мужчин, средний возраст составил $60,9 \pm 1,06$ лет. Пациентам группы 1 ($n=45$), кроме стандартной антигипертензивной терапии (комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция), была назначена ежедневная 30-минутная дозированная физическая нагрузка (ходьба) с учетом оценки индивидуальных безопасных показателей ЧСС. Больным группы 2 ($n=40$) была рекомендована аналогичная медикаментозная терапия без выполнения физических тренировок. Кроме того, все больные получали гиполипидемическую терапию и базисное лечение ХОБЛ. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, исходным офисным показателям АД и ЧСС. Всем больным дважды (в начале лечения и через 6 недель), кроме стандартного обследования, проводили суточное мониторирование АД (СМАД). Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 10».

Результаты и обсуждение

При анализе динамики суточных средних показателей АД в двух группах пациентов на фоне проводимой терапии выявлен ряд закономерностей. Так, в группе 1 на фоне лечения отмечалось высоко статистически значимое ($p<0,001$) снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений систолического, диастолического и среднего АД (САД, ДАД и СрАД). В группе 2 на фоне терапии наблюдалось хоть меньшее, но статистически значимое снижение всех показателей, кроме средненочного ДАД (табл. 1).

При статистическом сопоставлении эффективности двух стратегий терапии обнаружено, что комбинация физических тренировок и антигипертензивных препаратов более эффективна в плане снижения всех выше перечисленных показателей СМАД по сравнению с использованием только медикаментозного лечения ($p<0,001$).

Следующим этапом исследования стал анализ динамики вариабельности (StD) АД и скорости утреннего подъема (СУП) АД на фоне проводимой терапии. Данные показатели имеют огромное практическое значение, т.к. доказано, что при повышении StD АД риск кардиоваскулярных осложнений возрастает на 60-70%, а повышение СУП АД приводит к цереброваскулярным и коронарным событиям в ранние утренние часы. Кроме того, выявлено, что имеется тесная положительная корреляция между StD АД и аномальной геометрией левого желудочка [8,9].

При обследовании двух групп пациентов выяв-

лено, что на фоне терапии статистически значимое снижение StD АД в различное время суток наблюдалось только в группе 1, где пациенты систематически занимались физическими тренировками. В группе 2, где больные получали только медикаментозную терапию, различий до лечения и после обнаружено не было (табл. 2).

СУП АД снизилась в обеих группах: в группе 1 медиана СУП САД до лечения была 27 (16,7; 36,6) мм. рт. ст./час, СУП ДАД – 14,6 (10,3; 24,1) мм. рт. ст./час, на фоне терапии показатели были 10,6 (8,3; 17,2) и 6,1 (4,2; 10,4) мм. рт. ст./час, соответственно ($p < 0,001$). В группе 2 на фоне терапии медиана СУП САД снизилась с 17,1 (14,1; 23,9) мм. рт. ст./час до 15,3 (10,4; 31,8) мм. рт. ст./час ($p = 0,020$), СУП ДАД – с 13,3 (5,9; 21,5) мм. рт. ст./час до 10,8 (5,7; 19,5) мм. рт. ст./час ($p = 0,001$). Однако, при сопоставлении динамики СУП АД применительно к обоим методам лечения выявлено, что в группе 1 более интенсивно, чем в группе 2, снижалась как СУП САД, ($p < 0,001$), так и СУП ДАД ($p = 0,002$).

Следующим этапом исследования стало изучение динамики такого параметра СМАД, как пульсовое АД (PsAD). Доказано, что увеличение этого показателя, в том числе под действием терапии, сопряжено с ухудшением прогноза у больных АГ [10, 11].

На фоне терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика PsAD. Так, в группе 1 среднесуточное PsAD до лечения было $55,7 \pm 1,49$ мм рт.ст., через 6 недель – $47,8 \pm 1,23$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), медиана PsAD днем при первичном осмотре составляла 55 (46; 51) мм рт.ст., на фоне лечения – 48 (42; 52) мм рт.ст. ($p < 0,001$), среднее PsAD ночью – $57,2 \pm 1,83$ мм рт.ст. и $47,6 \pm 1,55$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,001$).

В группе 2, где физические тренировки отсутствовали, показатели снижались менее интенсивно: среднесуточное PsAD перед началом лечения было $52,1 \pm 1,29$ мм рт.ст., на фоне терапии – $48,5 \pm 1,11$ мм рт.ст. ($p = 0,011$), PsAD днем – 53 (46; 56,5) мм рт.ст. и 49,5 (42,5; 54) мм рт.ст., соответственно ($p = 0,02$), PsAD ночью – $53,1 \pm 1,69$ мм рт.ст. и $47,5 \pm 0,39$ мм рт.ст. ($p = 0,008$).

При сопоставлении динамики снижения на фоне лечения показателей PsAD в двух группах, выявлено, что в группе пациентов, применяющих физические методы реабилитации, быстрее снижалось PsAD за сутки ($p = 0,013$), PsAD днем ($p = 0,023$), PsAD ночью ($p = 0,013$), чем в группе пациентов, принимающих только медикаментозное лечение.

При анализе динамики показателя индекса нагрузки давлением (ИНД) более эффективное снижение также отмечено при применении дозированной ходьбы. Так, у пациентов группы 1 среднесуточный ИНД САД до лечения составил $64,2 \pm 3,62\%$, на фоне терапии – $24,3 \pm 4,04\%$ ($p < 0,001$), среднедневной ИНД САД – $54,7 \pm 4,01\%$ и $16,7 \pm 2,93\%$, соответственно ($p < 0,001$), средненочной показатель – $76,6 \pm 3,81\%$ и $30,7 \pm 4,78\%$ ($p < 0,001$). Медиана ИНД ДАД за сутки у данной группы пациентов снизилась

с 45 (28; 63) % до 5 (0; 20) %, $p < 0,001$, днем – с 31 (13; 57) % до 3 (0; 14) %, $p < 0,001$, ночью – с 40 (20; 64) % до 0 (0; 18) %, $p < 0,001$. Также наблюдалось снижение показателя ИНД СрАД: за сутки с 50 (36; 75) % до 6 (2; 28) %, $p < 0,001$, днем – с 46 (22; 71) % до 5 (0; 21) %, $p < 0,001$, ночью – с $56,8 \pm 4,39\%$ до $18,2 \pm 3,54\%$, $p < 0,001$.

У пациентов группы 2 до начала терапии ИНД САД за сутки был $42,7 \pm 3,04\%$, на фоне лечения – $29,7 \pm 3,22\%$ ($p < 0,001$), днем – $29,5 \pm 3,14\%$ и $18,8 \pm 2,93\%$, соответственно ($p < 0,001$), ночью – $63,9 \pm 4,48\%$ и $45,8 \pm 4,55\%$ ($p = 0,003$). ИНД ДАД за сутки уменьшился с 21,5 (11,5; 33) % до 9,5 (4; 22) %, $p = 0,008$, днем – с 14 (6; 30) % до 7,5 (0; 20,5) %, $p = 0,027$, ночью – с 19 (3; 50) % до 12 (0; 22,5) %, $p = 0,012$. Также наблюдалось снижение показателя ИНД СрАД: за сутки с 25,5 (18; 41) % до 17 (6; 29,5) %, $p < 0,001$, днем – с 14,5 (8; 33,5) % до 9 (3; 20) %, $p = 0,002$, ночью – с $44,7 \pm 4,90\%$ до $26,5 \pm 3,93\%$, $p = 0,005$.

При сравнении эффективности двух стратегий терапии установлено, что у пациентов, применяющих на фоне антигипертензивного лечения физические упражнения, более результативно, чем у пациентов только на медикаментозной терапии снижались ИНД САД за сутки, днем, ночью, ИНД ДАД за сутки, днем ($p < 0,001$), ночью ($p = 0,001$), ИНД СрАД за сутки, днем ($p < 0,001$) и ночью ($p = 0,002$).

Выводы

При изучении суточных показателей АД в группе пациентов, занимающихся физическими тренировками и получающих медикаментозное лечение, на фоне терапии обнаружено высоко статистически значимое ($p < 0,001$) снижение САД, ДАД, СрАД (среднесуточных, среднедневных и средненочных), а также уменьшение ИНД САД, ДАД и СрАД за сутки, днем и ночью ($p < 0,001$ во всех случаях). В группе больных, получающих только медикаментозное лечение, выше указанные показатели снижались менее интенсивно, средненочное ДАД осталось неизменным.

В группе пациентов, систематически занимающихся дозированной ходьбой, отмечалось высоко статистически значимое уменьшение пульсового давления ($p < 0,001$). В группе пациентов, получающих только медикаментозную терапию, показатели пульсового давления снижались меньше (Ps АД за сутки $p = 0,011$, Ps АД днем $p = 0,020$, Ps АД ночью $p = 0,008$).

На фоне терапии статистически значимое снижение StD АД в различное время суток наблюдалось только в группе пациентов 1, на фоне применения физических методов реабилитации. В группе 2, где пациенты получали лишь медикаментозную терапию, различий до лечения и после не обнаружено. СУП САД и ДАД в группе 1 также уменьшалась больше ($p < 0,001$ для обоих показателей), чем в группе 2 ($p = 0,020$ для САД и $p = 0,001$ для ДАД).

Литература

1. Бойцов С. А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, М. Г. Бубнова, О. М. Драпкина, Н. Е. Гаврилова, Р. А. Егзян и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №. 6. – С. 7-122.
2. Чазова И. Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – №. 1. – С. 6-31
3. Williams B., Mancia G., Giuseppe, Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / Williams B., Mancia G., Giuseppe, Spiering W. et al. // European heart journal. – 2018. – V.39. – №. 33. – P. 3021-3104.
4. Оганов Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, В. П. Симаненков, П. Г. Бакулин, Н. В. Бакулина, С. А. Болдуева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – №. 6. – С. 5-56.
5. Бубнова М. Г. Методические рекомендации обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья / М. Г. Бубнова, А. М. Аронов, С. А. Бойцов // Кардиосомастика. – 2016. – Т. 7. – №. 1. – С. 6-50.
6. US Department of Health and Human Services et al. 2018 Physical activity guidelines advisory committee scientific report. – 2018.
7. Аронов Д. М. Новые подходы к реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / Д. М. Аронов, М. Г. Бубнова, В. Б. Красницкий // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – №. 12. – С. 125-132.
8. Горбунов В. М. Современные представления о вариабельности артериального давления / В. М. Горбунов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8. – №. 6. – С. 810-818.
9. Остроумова О. А. Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца: прогностическая значимость и возможности коррекции в реальной клинической практике / О. А. Остроумова, А. П. Кочетков, Т. Ф. Гусева // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24. – №. 2. – С. 246-256.
10. Сиренко Ю. Н. Факторы риска, влияющие на прогноз у больных с артериальной гипертензией / Ю. Н. Сиренко, А. Д. Радченко, О. А. Рековец // Артериальная гипертензия. – 2018. – №. 2 (58). – С. 59-69.
11. Ораева Б. Н., Атаев О. Г., Коротенко Т. П. Пульсовое давление как предиктор формирования гипертензии / Б. Н. Ораева, О. Г. Атаев, Т. П. Коротенко // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». – 2015. – Т. 1. – №. 3. – С. 50-54

Терренкуры как важная составляющая санаторно-курортного лечения больных с коморбидными состояниями в условиях южного берега Крыма

А.Г. Кузьмин¹, С.А. Косарев¹, А.А. Щепочкин¹, О.Н. Крючкова², М.А. Бубнова²

Terrenkures as an important component of sanatorium-resort treatment of patients with comorbid states in the conditions of the south Crimea coast

A.G. Kuzmin, S.A. Kosarev, A.A. Shchepochkin, O.N. Kryuchkova, M.A. Bubnova

¹ФГКУ Клинический санаторий «Пограничник», Ялта;

²ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минздрава России, г. Симферополь

Ключевые слова: артериальная гипертензия, коморбидность, хроническая обструктивная болезнь легких, физические нагрузки

Резюме

Терренкуры как важная составляющая санаторно-курортного лечения больных с коморбидными состояниями в условиях южного берега Крыма

А.Г. Кузьмин, С.А. Косарев, А.А. Щепочкин, О.Н. Крючкова, М.А. Бубнова

Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких относятся к группе хронических неинфекционных заболеваний, которые имеют общие факторы риска, такие как курение, возраст, пол, гиподинамия, ожирение и единые патогенетические механизмы.

Цель исследования: Изучить изменения кардиореспираторных показателей у пациентов с гипертонической болезнью II стадии коморбидной с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) после курса санаторно-курортного лечения (СКЛ) в условиях Южного берега Крыма.

Материал и методы. Исследование проведено на 115 пациентах, средний возраст $53 \pm 8,7$ лет с диагнозом «Гипертоническая болезнь, 2 стадия. Артериальная гипертензия 2 степени. Риск 3». В

Кузьмин Александр Геннадьевич – доктор медицинских наук, ФГКУ «Клинический санаторий «Пограничник». 298655, Республика Крым, г. Ялта, пгт. Ливадия, ул. Севастопольское шоссе, д. 4, e-mail: kualgen@mail.ru.

Косарев Сергей Александрович – кандидат медицинских наук. ФГКУ «Клинический санаторий «Пограничник». 298655, Республика Крым, г. Ялта, пгт. Ливадия, ул. Севастопольское шоссе, д. 4.

Щепочкин Андрей Александрович. ФГКУ «Клинический санаторий «Пограничник». 298655, Республика Крым, г. Ялта, пгт. Ливадия, ул. Севастопольское шоссе, д. 4, e-mail: shepochkin@list.ru

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

Бубнова Марина Андреевна – аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, e-mail: Corpulmo@yandex.ru

первую группу (n=61) вошли пациенты с артериальной гипертензией и ХОБЛ, во вторую группу (n=54) – пациенты с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС). Всем исследуемым проведены: эхокардиография с тканевой доплерографией миокарда, спирография, суточное мониторирование артериального давления. Перед проведением физических нагрузок (терренкуров) рассчитана индивидуальная тренировочная частота сердечных сокращений (ЧСС).

Результаты. У коморбидных по гипертонической болезни и ХОБЛ пациентов перед СКЛ в 69% случаев регистрировалась синусовая тахикардия с ЧСС свыше 80 ударов в минуту. По данным суточного мониторирования АД, выявлен патологический профиль артериального давления (АД), для которого характерны повышенные среднесуточные, среднедневные и средненочные величины АД, недостаточное снижение (non-dippers) и прирост систолического и диастолического артериального давления (night-peakers) в ночное время. При ЭхоКГ в 100% случаев была зарегистрирована бивентрикулярная диастолическая дисфункция по типу «замедления релаксации».

По окончании курса санаторно-курортного лечения положительная динамика достигнута у 39% пациентов, для которой характерно урежение до нормосистолии ЧСС, прирост числа dippers, уменьшение non – dippers, night – piakers, улучшение бивентрикулярного диастолического наполнения.

Заключение. У коморбидных по гипертонической болезни II стадии и ХОБЛ пациентов кардиореспираторные показатели в 69% случаев характеризуются склонностью к синусовой тахикардии более 90 ударов в минуту, нарушением суточного индекса АД с преобладанием non-dippers – 67%, night-peakers – 31%, присутствием бивентрикулярной диастолической дисфункции по типу «замедления релаксации».

Сочетание лекарственной терапии и физических нагрузок низкой интенсивности в период СКЛ в условиях южного берега Крыма у коморбидных по гипертонической болезни II стадии и ХОБЛ позволяет достичь урежения ЧСС менее 70 ударов в минуту, увеличить на 87,5% количество пациентов с нормальным суточным индексом САД и ДАД, улучшить бивентрикулярное диастолическое наполнение у 40% пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, коморбидность, хроническая обструктивная болезнь легких, физические нагрузки.

Abstract

Terrenkures as an important component of sanatorium-resort treatment of patients with comorbid states in the conditions of the south Crimea coast

A.G. Kuzmin, S.A. Kosarev, A.A. Shchepochkin, O.N. Kryuchkova, M.A. Bubnova

Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease belong to the group of chronic non-infectious diseases that have common risk factors, such as smoking, age, gender, physical inactivity, obesity and common pathogenetic mechanisms.

Objective: To study changes in cardiorespiratory parameters in patients with stage II comorbid hypertension with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after a course of spa treatment in the South Coast of Crimea.

Materials and methods. The study included 115 patients, the average age of 53 ± 8.7 years with a diagnosis of Hypertension stage 2. Arterial hypertension 2 degrees. Risk 3. The first group (n=61) included patients with arterial hypertension and COPD, the second group (n=54) – with arterial hypertension and coronary heart disease (CHD). All subjects underwent: echocardiography with tissue dopplerography of the myocardium, spirometry, 24-hour blood pressure monitoring. An individual training heart rate (HR) was calculated before carrying out physical exertion (health paths).

Results. In comorbid patients with hypertension and COPD, sinus tachycardia with a heart rate of over 80 beats per minute is recorded before spa treatment in 69% cases. According to the daily monitoring of blood pressure, a pathological profile of blood pressure (BP) was revealed, which is characterized by increased average daily, average daytime and average nightly values of blood pressure, insufficient decrease (non-dippers) and an increase in systolic and diastolic blood pressure (night-peakers) at night. biventricular diastolic dysfunction occurs as a «slow relaxation» on echocardiography in 100% of cases.

At the end of the spa treatment course, a positive trend was achieved in 39% of patients, which is characterized by a decrease in heart rate to normosystole, an increase in the number of dippers, a decrease in non-dippers, night-peakers, and an improvement in biventricular diastolic filling.

Conclusion. In comorbid patients with stage II hypertension and COPD, cardiorespiratory parameters in 69% of cases were characterized by a tendency to sinus tachycardia of more than 90 beats per minute, a violation of the daily blood pressure index with a predominance of non-dippers – 67%, night-peakers – 31%, the presence of biventricular diastolic dysfunction like «slow relaxation.»

The combination of drug therapy and low-intensity physical activity during spa treatment in the southern coast of Crimea in comorbid patients with stage II hypertension and COPD can achieve a decrease in heart rate of less than 70 beats per minute, increase the number of patients with a normal daily index of systolic BP and diastolic BP by 87.5% improve biventricular diastolic filling in 40% of patients.

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является частой клинической ситуацией в терапевтической практике, оба заболевания относятся к значимым болезням второй половины жизни человека. Довольно часто встречается коморбидность АГ и ХОБЛ (по данным различных авторов, частота АГ у больных ХОБЛ колеблется в довольно широких пределах: от 6,8 до 73,3%, в среднем, составляя 34,3%) [2, 10].

Артериальная гипертензия и ХОБЛ относятся к группе хронических неинфекционных болезней, имеют общие факторы риска, такие как курение, возраст, пол, гиподинамия, ожирение и единые патогенетические механизмы. Коррекция факторов риска, соблюдение водно-солевого баланса, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, снижение массы тела, регулярные физические нагрузки (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) у больных АГ и ХОБЛ способствуют существенному замедлению прогрессирования этих заболеваний и улучшению эффекта терапевтических вмешательств [12].

Санаторно-курортное лечение (СКЛ) пациентов с соматической патологией является важной составляющей всего лечебно-диагностического процесса. К традиционным немедикаментозным вмешательствам при АГ и ХОБЛ относят физические тренировки, на фоне которых отмечается положительная динамика, выражающаяся в увеличении толерантности к физической нагрузке, повышении адаптационных возможностей организма, снижении массы тела, систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), улучшении липидного спектра и уменьшении одышки [6].

Южный берег Крыма (ЮБК) является единственным курортом с субтропическим сухим климатом, его климатогеографические и ботанические особенности местности, незамерзающее Чёрное море способствуют созданию природного ингалятора, а великолепный пейзаж улучшают эмоциональный фон при проведении санаторно-курортного лечения [8].

Цель исследования

Изучить изменение клинического фенотипа гипертонической болезни II стадии, коморбидной с ХОБЛ после курса санаторно-курортного лечения в условиях Южного берега Крыма.

Материал и методы

Исследование проведено в здравнице Южного берега Крыма (ЮБК), место её расположения благоприятно для проведения дозированных физических нагрузок – Terrain Kurorte. В исследовании приняли участие 115 пациентов (мужчин – 51, женщин – 64), средний возраст составил $54 \pm 8,7$ лет. Критерии включения в исследование: инфор-

мированное добровольное письменное согласие пациента на участие в исследовании, установленный основной диагноз: «Гипертоническая болезнь II стадия. Артериальная гипертензия 1-2 степени. Достигнутый целевой уровень артериального давления. Риск 3. ХСН IIА стадии, функциональный класс II (по NYHA)». Стадию и функциональный класс ХСН диагностировали в соответствии с Клиническими рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества (РКО), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) «Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение» [9].

Коморбидность АГ с ХОБЛ среднетяжелого течения с величиной объема форсированного выдоха (ОФВ1) $50\% \leq \text{ОФВ1} < 80\%$ от должных величин диагностирована у 53% пациентов ($n=61$), с ишемической болезнью – у 47% ($n=54$), с сахарным диабетом II типа – у 10% ($n=11$). Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких [3].

Базисными препаратами в лечении АГ являлись ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-II, диуретики, β -адреноблокаторы, дезагреганты, статины. Медикаментозная терапия ХОБЛ включала использование двойной бронхолитической терапии пролонгированным препаратом (β_2 -агонист + М-холинолитик). Все пациенты с сахарным диабетом получали сахароснижающий препарат метформин.

Артериальное давление измерялось трижды в утренние часы до приема антигипертензивных препаратов после 10-минутного отдыха в положении сидя на доминантной руке, за уровень АД принималось среднее трех измерений. Для регистрации среднего суточного, дневного и ночного уровня АД проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) на аппаратно-программном комплексе фирмы SHILLER. Использовали стандартную методику, в соответствии с которой осуществлялась автоматическая регистрация АД с интервалом 15 мин днем (с 7 до 23 часов) и 30 мин ночью (с 23 до 7 часов) [12].

Эхокардиография (ЭхоКГ) с тканевой доплерографией миокарда (ТДМ) выполнена на ультразвуковом сканере ClearVue 650 по стандартной методике. Глобальную систолическую функцию левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) оценивали по величине фракции выброса (ФВЛЖ и ФВПЖ), систолической скорости движения латеральной части фиброзных колец митрального (Sm) и трикуспидального (Str) клапанов [5, 13]. Диастолическое наполнение ЛЖ и ПЖ анализировали в импульсно-волновом режиме ЭхоКГ и тканевой доплерографии миокарда (ТДМ). При ЭхоКГ измеряли скорость раннего (Em и Etr) диастолического наполнения

ЛЖ, ПЖ, при ТДМ – скорость движения латеральной части митрального, трикуспидального, атриовентрикулярных (AV) колец в раннюю (Ем' и Етр'), диастолу. Оценивали соотношения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ (Ем и Етр) при ЭхоКГ к скорости движения латеральной части митрального, трикуспидального AV колец в раннюю (Ем' и Етр') диастолу – Ем/Ем' и Етр/Етр'[11].

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на спирографе «Super Spiro» (Великобритания) в утренние часы, натощак, после 15-20 минутного отдыха. Методика регистрации и оценки спирограммы соответствовала Федеральным клиническим рекомендациям Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии [14]. Все инструментальные исследования выполнялись до начала лечения и через 19-20 дней.

Немедикаментозная терапия включала физические нагрузки – терренкуры (франц. terrain – местность, нем. Kuhr – лечение) в индивидуальном темпе, по индивидуальному плану в течение 18-21 дней. Физические тренировки у каждого обследуемого включали аэробные упражнения: ходьбу на открытом воздухе 3 раза в неделю, продолжительность 1 занятия составляла от 30-60 минут. Занятия проводили при температуре воздуха не ниже +20 °С, при ветреной погоде – не ниже +15 °С, в период с 11 до 13 часов и с 17 до 19 часов дня. Все обследуемые были одеты в удобную одежду и обувь, в соответствии с погодными условиями.

Перед началом занятий рассчитывали индивидуальную тренировочную частоту сердечных сокращений (ТЧСС) – 50-60% от максимальной возрастной ЧСС по формуле Карвонена:

$$ТЧСС = \text{резерв рабочей ЧСС (РЧСС)} + \text{ЧСС покоя}$$

где

$$РЧСС = [(220 - \text{возраст}) - \text{ЧСС покоя}] * 60\% + \text{ЧСС покоя}$$

Программа физических тренировок включала 3 последовательных фазы: разминку, активный период и период остывания [6]. Во время разминки (5-10 минут) пациенты выполняли физические упражнения низкой интенсивности. Активная фаза длилась 60 минут и включала собственно аэробные физические нагрузки. Период остывания (5-10 минут) аналогичен разминке, в этой фазе использовались упражнения низкой интенсивности, размеренная ходьба [7]. Маршрут терренкура проходил по красивой пересеченной местности, защищенной от ветра, с чистым сухим воздухом. Разговорный тест служил субъективным способом мониторинга интенсивности. Способность поддерживать беседу во время нагрузки отражала безопасность тренировки в среднем темпе со скоростью 3-4 км/ч (менее 3,3 МЕТ).

Конечными точками считали: изменения ЧСС, уровня САД и ДАД, систоло-диастолических показателей ЛЖ и ПЖ по данным ЭхоКГ с ТДМ.

Результаты обрабатывали с использованием

пакета статистических программ Statistica 10.0. (StatSoft). При нормальном распределении результаты представлены в виде $M \pm \sigma$. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t). При ненормальном распределении рядов применены непараметрические методы. Результаты выражены в виде медианы (Me) с размахом (25-75-й перцентиль). Оценку различий проводили по критерию Краскела-Уоллиса, критерию Даннета. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все включенные в исследование пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты коморбидные по АГ и ХОБЛ с ХСН IА, II ФК, вторую – пациенты коморбидные по АГ и ИБС с ХСН IА, II ФК.

На старте исследований медиана САД при офисных измерениях в I группе составила 155 мм.рт.ст., ДАД – 100 мм.рт.ст., во II группе САД – 150 мм.рт.ст., ДАД – 90 мм.рт.ст.

По данным СМАД среднедневные, средненочные и среднесуточные значения САД, ДАД и пульсового давления (ПД), суточный индекс, средняя ЧСС в I группе достоверно превышают аналогичные значения во II группе (Табл. 1). В I группе по данным СМАД преобладают пациенты с недостаточным снижением или повышением САД и ДАД в ночное время суток (non-dipper – 67%, night-peaker – 31%, dipper – 2%). Полученные результаты согласуются с данными В.С. Задиченко и соавт., в соответствии с которыми особенности артериальной гипертензии у больных АГ и ХОБЛ характеризуются нарушением суточного профиля АД с преобладанием повышения АД в ночном периоде (non-dippers, night-peakers), высокими показателями вариабельности АД [10]. Во II группы суточный индекс характеризовался частой встречаемостью пациентов с недостаточным ночным снижением, далее следовали пациенты с нормальным снижением и третье место по частоте встречаемости составлял ночной прирост САД и ДАД (non-dipper – 68%, dipper – 19%, night-peaker – 13%, соответственно) (таблица 1).

После курса СКЛ в обеих группах достигнуто достоверное снижение ($p < 0,05$) САД, ДАД, ПД при офисных измерениях АД и при СМАД, однако у пациентов с АГ без сопутствующей ХОБЛ положительные сдвиги выражены в большей степени (таблица 1). В I группе по результатам СМАД наблюдались прирост числа dippers и уменьшение доли non-dippers и night-peakers (non-dipper – 61%, night-piker – 23%, dipper – 16%). Во II группе суточный индекс изменился в пользу прироста доли dipper и уменьшения доли других профилей (dipper – 55%, non-dipper – 42%, night-peaker – 3%).

Со стороны ЧСС в I группе исходно у 51% пациентов регистрировалась синусовая тахикардия с ЧСС 90-93 удара, во II группе у всех пациентов отмечена нормальная ЧСС. После курса лечения достигнуто

Табл. 1

Профиль артериального давления по данным офисных измерений и СМАД (Медиана 25-й и 75-й перцентили)

Категория	Группа I (n=61)		Группа II (n=54)		P
	Офисное АД				
	Исходные данные	После лечения	Исходные данные	После лечения	
САД (мм.рт.ст.)	155 [145;165]	148 [136;154]	150 [139;161]	140 [138;153]	p ¹⁻² <0,001 p ³⁻⁴ <0,05
ДАД (мм.рт.ст.)	100 [92;108]	93 [83;99]	95 [88;106]	90 [85;98]	p ¹⁻² <0,001 p ³⁻⁴ <0,05
ПД (мм.рт.ст.)	55	52	55	50	p ¹⁻² <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
Суточное мониторирование АД					
	Исходные данные	После лечения	Исходные данные	После лечения	
САД (мм.рт.ст.)	157 [146;166]	148 [136;154]	152 [144;160]	142 [138;153]	p ¹⁻² <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
ДАД (мм.рт.ст.)	104 [92;108]	98 [85;105]	100 [91;106]	92 [88;96]	p ¹⁻² <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
ПД (мм.рт.ст.)	53	50	52	40	p ¹⁻² <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
Суточный индекс	- 1 [5;-7]	-5 [-1;-8]	-8 [2;12]	-12 [-8;-15]	p ¹⁻² <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
ЧСС	85 [77;93]	75 [68;79]	75 [69;80]	66 [62;73]	p ¹⁻² <0,05 p ³⁻⁴ <0,05

Табл. 2

Систолиадиастолеские показатели левого и правого желудочков

Категория	Группа I (n=23)		Группа II (n=20)		P
	Офисное АД				
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	
ФВЛЖ (%)	66±0,3	69±0,1	65±0,1	70±0,2	p ³⁻⁴ <0,05
Sm (см/сек)	10,1±0,2	13,6±0,2	13,2±0,1	15,2±0,1	p ¹⁻² <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
Ем' (см/сек)	12,4±0,1	14,1±0,2	13,7±0,2	16,2±0,1	p ¹⁻² <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
Ем/Ем'	7,8±0,3	5,9±0,1	6,2±0,2	4,1±0,1	p ¹⁻² <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
ФВПЖ (%)	50±1,1	53±1	52±0,9	55±1,2	p ¹⁻² <0,05
Стр (см/сек)	12,1±0,2	15,3±0,2	15,2±0,1	17,2±0,1	p ¹⁻² <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
Етр' (см/сек)	12,4±0,1	16,2±0,2	14,5±0,3	17,1±0,2	p ¹⁻² <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
Етр/Етр'	4,4±0,3	3,5±0,1	3,8±0,1	2,9±0,2	p ¹⁻² <0,05 p ³⁻⁴ <0,05

достоверное ($p<0,05$) урежение средней ЧСС в обеих группах в сравнении с исходными показателями на 12% (таблица 1). Полученные данные согласуются с результатами мета-анализа, включавшего 27 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в соответствии с которыми установлено снижение АД у пациентов с гипертензией на 10 и 5 мм.

рт.ст. на фоне регулярной аэробной физической нагрузки [4].

При ЭхоКГ и тканевой доплерографии миокарда в обеих группах получены нормальные значения показателей глобальной сократительной функции ЛЖ и ПЖ до и после проведенного курса СКЛ. При анализе диастолической функции ЛЖ установлено,

что у пациентов обеих групп в 100% случаев регистрировалось нарушение диастолической функции по типу «замедленной релаксации». Профиль транстрикуспидального потока в I группе у 30% пациентов соответствовал «нормальному», у 70% – характерен для «замедленной релаксации». Во II группе в 100% случаев регистрировался нормальный профиль потока.

При анализе значений величин E_m' , E_{tr}' и соотношений E_m/E_m' , E_{tr}/E_{tr}' мы отметили, что скорость смещения левого и правого атриовентрикулярного кольца в раннюю диастолу – E_m' , E_{tr}' во II группе достоверно больше, чем в I, а соотношение E_m/E_m' , E_{tr}/E_{tr}' имеет достоверно меньшие значения (табл. 2). Полученные данные доказывают, что у больных с АГ и сопутствующей ХОБЛ имеется бивентрикулярная диастолическая дисфункция и наполнение желудочков в диастолу происходит на фоне ремоделирования сердечной механики, характеризующейся повышенным давлением наполнения ЛЖ и ПЖ.

Наши результаты дополняют существующие знания о положительных сдвигах систолодиастолических показателей ЛЖ и ПЖ у пациентов с коморбидными заболеваниями, полученными с использованием современных медицинских технологий, которые не применялись на территории ЮБК. Ранее доказано, что регулярная физическая активность снижает уровень АД, улучшает липопротеиновый профиль, повышает чувствительность тканей к инсулину, помогает регулировать массу тела, влияет на депрессию и тревожность [6]. Сдвиги, связанные с развитием тренированности, сопровождаются урежением ЧСС, удлинением диастолы и периода напряжения, умеренным снижением АД, увеличением ударного объема и вентиляционных показателей функции внешнего дыхания [1].

Заключение

У коморбидных по гипертонической болезни II стадии и ХОБЛ пациентов кардиореспираторные показатели в 69% случаев характеризуются склонностью к синусовой тахикардии более 90 ударов в минуту, нарушением суточного индекса АД с преобладанием non-dippers – 67%, night-peakers – 31%, присутствием бивентрикулярной диастолической дисфункцией по типу «замедления релаксации». Сочетание лекарственной терапии и физических нагрузок низкой интенсивности в период СКЛ в условиях южного берега Крыма позволяет у коморбидных по гипертонической болезни II стадии и ХОБЛ достичь урежения ЧСС менее 70 ударов в минуту, увеличить на 87,5% количество пациентов с нормальным суточным индексом САД и ДАД, улучшить бивентрикулярное диастолическое наполнение у 40% пациентов.

Литература

1. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Etehad, C.A. Emdin, A. Kiran et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 5(387). – P. 957-967.
2. Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey / H.J. Park, A.Y. Leem, S.H. Lee et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1571-1582.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017 Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / C.F. Vogelmeier, G.J. Criner, F.J. Martinez et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2017. – Vol. 195 (5). – P. 557-582.
4. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs / A. O. Björjesson, S. Lundqvist, B. Dahlöf // *Br J Sports Med*. – 2016. – Vol. 50. – P. 356-361.
5. Алехин, М.Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии / М.Н. Алехин. – М.: ООО «Инсвязиздат», 2006. – 104 с.: цв. вкл.
6. Бухтеева, Е.В. Личностно-ориентированная технология самостоятельных физических упражнениями в домашних условиях на поликлиническом этапе кардиореабилитации / Е.В. Бухтеева // *Дисс. канд. мед. Наук*. – Смоленск – 2015 г.
7. Бальшев А.С. Частота сердечных сокращений. Физиолого-педагогические аспекты: учеб. пособие / А.С. Бальшев, Д.Г. Сидоров, С.А. Овчинников. Нижегород. гос. архитектур.-строит. ун-т: – Н.Новгород: ННГАСУ, 2017. – 76 с.
8. Калмыков С. А., Федя Б. С. Актуальные вопросы немедикаментозной терапии начальных стадий гипертонической болезни / С.А. Калмыков, Б. С. Федя // 2016. – №. 3. – С. 101 – 108.
9. Клинические рекомендации ОССН, РКО, РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология*. – 2018. – № 58. – С. 3-164.
10. Крючкова О.Н., Турна Э.Ю., Мартынюк М.А. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ: патогенетические особенности и суточная динамика артериального давления. // *Крымский терапевтический журнал*. – 2015. – № 2. – С. 5-9.
11. Новиков, В.П. Эхокардиография. Методика и количественная оценка / В.П. Новиков, Т.Н. Новикова. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 96 с.: ил.
12. Чазова П.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии / П.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова // *Системные гипертензии*. – 2019. – № 16 (1). – С. 6–31.
13. Современные методы эхокардиографии в оценке функции правого желудочка / Ж. Пичкуре, А. Калинин, А. Лейникс, М.Н. Алехин // *Кардиология*. – 2017. – № 9, Том. 57. – С. 54-65.
14. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина и др. // *Пульмонология*. – 2014. – № 6. – С. 11-23

Дополнительные маркеры патологического бивентрикулярного ремоделирования у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью

А.Г. Кузьмин¹, О.Н. Крючкова², М.А. Бубнова², О.В. Кузьмина³

Additional markers of pathological biventricular remodeling in patients with cardiorespiratory comorbidity

A.G. Kuzmin, O.N. Kryuchkova, M.A. Bubnova, O.V. Kuzmina

¹ ФГКУ Клинический санаторий «Пограничник», 298655, ул. Севастопольское шоссе, 4, Ялта, Россия

² ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минздрава России, г. Симферополь, Россия.

³ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия

Ключевые слова: Хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, ремоделирование

Резюме

Дополнительные маркеры патологического бивентрикулярного ремоделирования у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью

А.Г. Кузьмин, О.Н. Крючкова, М.А. Бубнова, О.В. Кузьмина

Ремоделирование сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является одной из причин прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Цель исследования: Разработать дополнительные эхокардиографические критерии патологического бивентрикулярного ремоделирования, характерного для пациентов с кардиореспираторной коморбидностью.

Материал и методы. Обследованы 103 пациента, перенесшие в анамнезе Q-образующий инфаркт миокарда левого желудочка (Q-ИМЛЖ) с локализацией в области передней стенки, перегородки, верхушки ЛЖ, средний возраст $57 \pm 5,7$ лет. Коморбидность с гипертонической болезнью диагностирована у 58% (n=77), ХОБЛ вне обострения среднетяжелого течения с величиной объема форсированного выдоха (ОФВ1) $50\% \leq \text{ОФВ1} < 80\%$ – у 32% (n=69). В первую группу вошли пациенты

Кузьмин Александр Геннадьевич – доктор медицинских наук, ФГКУ «Клинический санаторий «Пограничник». Контактная информация: e-mail: kua1gen@mail.ru, 298655, Республика Крым, г. Ялта, пгт. Ливадия, ул. Севастопольское шоссе, д. 4

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

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

Кузьмина Оксана Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Контактная информация: e-mail: kuzmina2006@mail.ru, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а

коморбидные по ИБС (Q-ИМЛЖ) и ХОБЛ с ХСН IIA, II ФК (n=31), во вторую группу – пациенты коморбидные по ИБС (Q-ИМЛЖ), артериальной гипертензии (АГ) и ХОБЛ с ХСН IIA, II ФК (n=38), третью – ИБС (Q-ИМЛЖ) с ХСН IIA, II ФК (n=34). Группу контроля составили 32 пациента с диагнозом: «Гипертоническая болезнь 2 стадии. Артериальная гипертензия 2 степени. Достигнутый целевой уровень артериального давления. Риск 3. ХСН II A стадии, II ФК», сопоставимых по возрасту и полу. Всем пациентам проведены: эхокардиография (ЭхоКГ) с тканевой доплерографией миокарда (ТДМ), спирография.

Результаты. У пациентов коморбидных по ИБС (Q-ИМЛЖ), артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни лёгких формирование клинической картины высокого функционального класса ХСН происходит на фоне бивентрикулярной систоло-диастолической дисфункции, внутри- и межжелудочкового диссинхронизма. У данной категории пациентов легочная гипертензия имеет пре- и посткапиллярный генез. В ходе эксперимента разработаны «Индексы ремоделирования» левого и правого желудочков, с помощью которых с высокой точностью можно верифицировать патологическое ремоделирование желудочков сердца.

Закключение. Формирование клинической картины высокого функционального класса ХСН происходит с участием патологического ремоделирования сердца, характеризующегося бивентрикулярными морфофункциональными преобразованиями. Маркером патологического ремоделирования левого желудочка является снижение индекса ремоделирования ФВЛЖ/КСМЛЖ менее 0,140, для правого желудочка – снижение ФВПЖ/КСМСПЖ менее 0,35.

Abstract

Additional markers of pathological biventricular remodeling in patients with cardiorespiratory comorbidity

A.G. Kuzmin, O.N. Kryuchkova, M.A. Bubnova, O.V. Kuzmina

Heart remodeling in patients with coronary heart disease (CHD) and concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the causes of the progression of chronic heart failure (CHF).

Objective: To develop additional echocardiographic criteria for pathological biventricular remodeling.

Materials and methods. We examined 103 patients who had a history of Q-forming left ventricular myocardial infarction (Q-LVMI) with localization in the region of the anterior wall, septum of the LV apex, average age 57 ± 5.7 years. Comorbidity with hypertension was diagnosed in 58% (n = 77), COPD without exacerbation of a moderate course with a forced expiratory volume (FEV1) of $50\% \leq FEV1 < 80\%$ – 32% (n = 69). The first group included patients comorbid for IHD (Q-LVMI) and COPD with CHF IIA, II FC (n = 31), the second group included patients comorbid for IHD (Q-LVMI), AH and COPD with CHF IIA, II FC (n = 38), the third – IHD (Q-LVMI) with CHF IIA, II FC (n = 34). The control group consisted of 32 patients with a diagnosis of “Stage 2 hypertension. Arterial hypertension 2 degrees. Achieved target blood pressure. Risk 3. CHF IIA stage II FC, comparable in age and sex. All patients underwent: echocardiography (echocardiography) with tissue dopplerography of the myocardium (TDM), spirometry.

Results. In patients with comorbid IHD (Q-LVMI), arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease, the clinical picture of a high functional class of CHF occurs against a background of biventricular systolic-diastolic dysfunction, inside and interventricular dysynchronism. In this category of patients, pulmonary hypertension has pre- and postcapillary origin. During the experiment, “Remodeling indices” of the left and right ventricles were developed, with the help of which pathological remodeling of the ventricles of the heart can be verified with high accuracy.

Conclusion The clinical picture of a high functional class of CHF is formed with the participation of pathological remodeling of the heart, characterized by biventricular morphofunctional transformations. A marker of pathological remodeling of the left ventricle is a decrease in the remodeling index of EFLV / ESWSLV less than 0.140, for the right ventricle – a decrease in LVEF / ESWSRV less than 0.35.

Коморбидность ИБС и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в настоящее время является скорее правилом, чем исключением, и считается актуальной проблемой, поскольку в процессе диагностики, лечения и реабилитации таких пациентов требуется участие как кардиологов, так и пульмонологов.

ХОБЛ существенно модифицирует течение ИБС и её осложнений [1]. Единые факторы риска (куре-

ние, гиперхолестеринемия и др.), звенья патогенеза при кардиореспираторной коморбидности обеспечивают взаимное отягощение и формируют особый клинический фенотип, обязательным компонентом которого является синдром ХСН [2,3]. Наличие синдрома ХСН, сформировавшегося на фоне ИБС и ХОБЛ, порождает ряд диагностических проблем, которые пока окончательно не разрешены. Сложности диагностики начинаются со схожести клинической

симптоматики ХСН и ХОБЛ [4]. Поэтому в рекомендациях Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ особое внимание уделено вопросам диагностики и терапии коморбидных состояний у пациентов с ХОБЛ [5]. В этой связи поиск дополнительных патологических морфофункциональных характеристик левых и правых отделов сердца у коморбидных пациентов с ИБС и ХОБЛ, ассоциирующихся с высоким функциональным классом ХСН, является актуальным направлением в кардиологии.

Цель исследования

Разработать дополнительные эхокардиографические критерии патологического бивентрикулярного ремоделирования, характерного для пациентов с кардиореспираторной коморбидностью.

Материал и методы

Обследованы 103 пациента, перенесшие в анамнезе Q-образующий инфаркт миокарда левого желудочка (Q-ИМЛЖ) с локализацией в области передней стенки, перегородки верхушки ЛЖ, средний возраст $57 \pm 5,7$ лет, из них 80 мужчин и 23 женщины. Все пациенты имели симптомы ХСН, характерные для IIА стадии II функционального класса (ФК), хроническая аневризма ЛЖ выявлена у 28% пациентов ($n=38$). Диагноз Q-ИМЛЖ установлен в соответствии с рекомендациями European Society of Cardiology, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, World Heart Federation (ESC/ACCF/AHA/WHF 2018) [6]. Стадию и функциональный класс ХСН диагностировали в соответствии с Клиническими рекомендациями ОССН, РКО, РНМОТ «Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение» [7].

Коморбидность с гипертонической болезнью диагностирована у 58% пациентов ($n=77$), ХОБЛ вне обострения среднетяжелого течения с величиной объема форсированного выдоха ($ОФВ_1$) $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ – у 32% пациентов ($n=69$), сахарным диабетом II типа – у 10% пациентов ($n=13$). Базисными препаратами лечения ХСН являлись ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (при непереносимости – сартаны), диуретики, β -адреноблокаторы, дезагреганты, статины. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с национальными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества по диагностике и лечению пациентов с ХОБЛ 2016 года, рекомендациями Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких [5,8].

Группу контроля составили 32 пациента с диагнозом: «Гипертоническая болезнь 2 стадии. Артериальная гипертензия 2 степени. Достигнутый целевой уровень артериального давления. Риск 3.

ХСН IIА стадии II ФК», сопоставимых по возрасту и полу.

Эхокардиография (ЭхоКГ) с тканевой доплерографией миокарда (ТДМ) выполнена на аппарате Vivid-7 ("GE") по стандартной методике [9]. Глобальную систолическую функцию ЛЖ и ПЖ оценивали по величине фракции выброса (по Simpson) (ФВЛЖ и ФВПЖ), скорости увеличения систолического давления в ЛЖ и правом желудочке (ПЖ) ($dP/dt_{ЛЖ}$, $dP/dt_{ПЖ}$), систолической скорости движения латеральной части фиброзных колец митрального (Sm) и трикуспидального (Str) клапанов [10, 11]. В режиме импульсно-волновой доплерографии ЭхоКГ и импульсно-волновом режиме тканевого доплера миокарда (ТДМ), рассчитывали конечное диастолическое давление в левом желудочке (КДДЛЖ), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) [12]. Для характеристики пред- и постнагрузки ЛЖ оценивали конечный систолический и диастолический миокардиальный стресс (КСМСЛЖ, КДМСЛЖ), преднагрузки ПЖ – конечный систолический миокардиальный стресс (КСМСПЖ) [13]. Диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ анализировали в импульсно-волновом режиме ЭхоКГ и ТДМ. При ЭхоКГ измеряли скорости раннего (Em и Etr) и позднего (Am и Atr) диастолического наполнения ЛЖ, ПЖ и их соотношение (Em/Am и Etr/Atr). При ТДМ измеряли скорости движения латеральной части митрального, трикуспидального атриовентрикулярных (AV) колец в раннюю (Em' и Etr'), позднюю (Am' и Atr') диастолу. Кроме того, анализировали соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ (Em и Etr) при ЭхоКГ и скорости движения латеральной части митрального, трикуспидального AV колец в раннюю (Em' и Etr') диастолу – E/Em' и E/Etr'. Внутрижелудочковую диссинхронию (внутрижелудочковую механическую задержку – ВЖМЗ) и межжелудочковую диссинхронию (межжелудочковую механическую задержку – МЖМЗ) исследовали в режиме импульсно-волнового доплера, значение ВЖМЗ более 60 мс и МЖМЗ более 40 мс считали диссинхронией [14]. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на спирографе «Super Spiro» (Великобритания) в утренние часы, натощак, после 15-20-минутного отдыха. Регистрация и оценка спирограммы проведены в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии [15].

Результаты обрабатывали с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. (StatSoft). При нормальном распределении результаты представляли в виде $M \pm \sigma$. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t). При ненормальном распределении рядов применяли непараметрические методы. Результаты выражены в виде медианы (Me) с размахом (25-75-й перцентиль). Оценку различий проводили по критерию

Систолодиастолические бивентрикулярные показатели

Показатель	Группа I ИБС+ХОБЛ+ХСН (n=31)	Группа II ИБС+АГ+ХОБЛ+ХСН (n=38)	Группа III ИБС+ХСН (n=34)	Контроль (n=32)	p
	(M±σ)	(M±σ)	(M±σ)	(M±σ)	
ФВ _{ЛЖ} (%)	42±0,5	32,8±0,4	44±0,5	49±0,5	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,001 p ³⁻⁴ <0,05
Sm (см/сек)	6±0,3	4,3±0,2	6,3±0,4	8,7±0,3	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,001 p ³⁻⁴ <0,05
Em' (см/сек)	5,9±0,4	4,1±0,3	6,2±0,3	7,6±0,5	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,001 p ³⁻⁴ <0,05
Em/Em'	13±0,6	16±0,7	11±0,4	10±0,6	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,05
КСМС _{ЛЖ} (дин/см ²)	202±8	242±10	190±8	177±7	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
dP/dt _{ЛЖ} (мм.рт.ст.)	792±18	635±16	814±18	996±18	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,001
ФВ _{ЛЖ} /КСМС _{ЛЖ}	0,165±0,001	0,139±0,001	0,17±0,001	0,18±0,001	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,05
ФВ _{ПЖ} (%)	40±0,7	34±0,6	43±0,7	46±0,5	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,05
Стр (см/сек)	9±0,4	7±0,5	12±0,4	14±0,6	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,001
Етр' (см/сек)	10±0,4	4±0,4	12±0,4	13±0,5	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,001
Етр/Етр'	10,5±0,5	15±0,6	6,5±0,5	5,5±0,5	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,001
КСМС _{ПЖ} (дин/см ²)	82±4	92±5	67±2	69±3	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,05
dP/dt _{ПЖ} (мм.рт.ст.)	318±8	233±4	458±8	489±10	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,05
ФВ _{ПЖ} /КСМС _{ПЖ}	0,41±0,08	0,36±0,05	0,45±0,04	0,48±0,08	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,05
ДЗЛА (мм.рт.ст.)	17±0,3	19±0,4	15±0,2	13±0,1	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,05
КДД _{ЛЖ} (мм.рт.ст.)	20±0,4	23±0,6	19±0,4	15±0,4	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
ЛСС (Ed Wood)	4,2±0,2	4,6±0,2	3,6±0,2	2,6±0,3	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,05 p ³⁻⁴ <0,05
СрдЛА (мм.рт.ст.)	32±0,4	35±0,5	29±0,4	25±0,3	p ¹⁻⁴ <0,05 p ²⁻⁴ <0,05

Результаты исследования

Краскела-Уоллиса и критерию Даннета. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$. Выполнен многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением признаков в регрессионную модель.

Для изучения систоло-диастолических характеристик ЛЖ и ПЖ всех исследуемых пациентов разделили на три группы. Первая группа сформирована из пациентов, коморбидных по ИБС (Q-ИМЛЖ) и

Показатели внутри- и межжелудочкового диссинхронизма

Показатель	Группа I ИБС+ХОБЛ+ХСН (n=31)	Группа II ИБС+АГ+ХОБЛ+ХСН (n=38)	Группа III ИБС+ХСН (n=34)	Контроль АГ+ХСН (n=32)	p ^{1,2}
	(Ме 25-й и 75-й перцентили)				
МЖМЗ (мс)	44±0,3	53±0,4	24±0,2	24±0,2	0,001
ВЖМЗ (мс)	101±3	119±4	82±3	70±2	0,001

ХОБЛ, с клиническими проявлениями ХСН IIA, II ФК (n=31), вторая группа – из пациентов, коморбидных по ИБС (Q-ИМЛЖ), АГ и ХОБЛ с ХСН IIA, II ФК (n=38), третья – ИБС (Q-ИМЛЖ) с ХСН IIA, II ФК (n=34).

В таблице 1 представлены расчетные средние значения систолодиастолических параметров ЛЖ (ФВЛЖ, dP/dtЛЖ, Sm) и ПЖ (ФВПЖ, dP/dtПЖ, Str). У представителей I, II и III групп в отличие от группы контроля отмечено достоверное (p<0,05) снижение глобальной сократительной функции ЛЖ и ПЖ. Более существенное снижение ФВЛЖ, ФВПЖ менее 40% наблюдалось у пациентов II группы, у пациентов же I и III групп значения показателей находятся в «серой зоне».

Профиль трансмитрального потока у большинства пациентов I группы характерен для «замедления релаксации» – 70%, у 30% – для «псевдонормального» типа. Во II группе у 30% пациентов регистрировалось «замедление релаксации», у 59% – «псевдонормальный» тип и в 11% случаев – «рестриктивный» тип. Для пациентов III группы наиболее характерным является нарушение диастолического наполнения по типу «замедленной релаксации» – 90% и у 10% – «псевдонормализации». В группе контроля в 100% случаев профиль трансмитрального потока имел характеристики, свойственные для «замедленной релаксации».

Профиль транстрикуспидального потока в I группе в 79% случаев характерен для нарушения по типу «замедления релаксации», в 21% – для «псевдонормализации». Во II группе в 72% случаев профиль потока характерен для «псевдонормального» типа, в 28% случаев – для «замедления релаксации». В III группе у 93% пациентов «нормальный профиль» и у 7% – «замедление релаксации». В группе контроля транстрикуспидальный поток имел нормальный профиль, и скорость трикуспидальной недостаточности не превышала 2,8 м/сек.

Величина соотношения Em/Em' при «рестриктивном» типе трансмитрального потока принимает значения от 17 до 20, при «псевдонормальном» 14-16, при «замедленной релаксации» 8-13. Величина Eтр/Eтр' при «псевдонормальном» типе соответствует значениям от 13-16,6, при «замедленной релаксации» от 6 до 12 (табл. 1). Бивентрикулярная систоло-диастолическая дисфункция желудочков

сердца у пациентов I и II групп, в отличие от пациентов III группы и группы контроля (p<0,05), характеризуется приростом преднагрузки на ЛЖ (посткапиллярная легочная гипертензия) и постнагрузки на ПЖ (прекапиллярная легочная гипертензия), что выражается в повышении КДДЛЖ, ДЗЛА и ЛСС относительно референсных значений.

Одним из главных компонентов систолы желудочка сердца является синхронность сокращения всех его сегментов. Внутри- и межжелудочковый диссинхронизм вносит существенный вклад в снижение глобальной сократимости ЛЖ, ПЖ и формирование клинических проявлений синдрома ХСН. При межгрупповом сравнении установлено, что в I и II группах исследуемые величины достоверно (p<0,001) выше, чем у пациентов III группы и группы контроля (табл. 2). В ходе проведенного эксперимента выявлены признаки внутри- и межжелудочкового диссинхронизма в I и II группах и наличие внутрижелудочкового диссинхронизма у пациентов III группы и группы контроля.

Для объективизации дезадаптивных характеристик ремоделирования сердца с помощью уравнения регрессии нами разработаны индексы ремоделирования ЛЖ и ПЖ (ФВЛЖ/КСМСЛЖ, ФВПЖ/КСМСПЖ). При составлении уравнения использовался пошаговый подход, для этого нами выделялся признак, наиболее тесно связанный с исходом заболевания, последующие переменные включались только в случае, если их добавление к уже отобранному факторам демонстрировало значимость вклада на уровне p<0,05. Всего в математическую модель было включено 96 показателей. В ходе регрессионного анализа установлено, что тесно связанными с прогнозом развития патологического ремоделирования ЛЖ у больных с ХСН IIA стадии являются dP/dt ЛЖ менее 635 мм.рт.ст., СрДЛА более 35 мм.рт.ст., КДДЛЖ более 22 мм.рт.ст. Уравнение регрессии представлено в следующем виде:

$$\text{ФВЛЖ/КСМСЛЖ} = 0,07 + 0,0002 \cdot \text{dP/dtЛЖ} - 0,001 \cdot \text{СрДЛА} - 0,001 \cdot \text{КДДЛЖ}$$

Прогнозируемое значение ФВЛЖ/КСМСЛЖ составило 0,14, с 95% границами доверительного интервала от 0,138 до 0,141 (ФВЛЖ/КСМСЛЖ = 0,138<0,140<0,141).

Тесно связанным с прогнозом развития патоло-

гического ремоделирования ПЖ является снижение dp/dt ПЖ менее 233 мм.рт.ст., МЖМЗ более 53 мс, соотношения E_{tr}/E_{tr}' более 12, СрДЛА более 35 мм.рт.ст. Уравнение регрессии представлено в следующем виде:

$$ФВПЖ/КСМСПЖ = 0,29 + 0,0005 \cdot dt/dp_{ПЖ} - 0,0002 \cdot МЖМЗ(QAQ-QLA) - 0,005 \cdot E_{tr} / E_{tr}' - 0,004 \cdot СрДЛА$$

Прогнозируемое значение ФВПЖ/КСМСПЖ составило 0,35 с 95% границами доверительно-го интервала от 0,34 до 0,37, (ФВПЖ/КСМСПЖ = 0,34 < 0,35 < 0,37). Снижение индексов ЛЖ и ПЖ ассоциируется с повышением функционального класса ХСН.

Выводы

Клинические проявления синдрома ХСН у коморбидных по ИБС (Q-ИМЛЖ), АГ и ХОБЛ пациентов формируются на фоне бивентрикулярного патологического ремоделирования. Разработанные бивентрикулярные индексы ремоделирования позволяют с высокой точностью диагностировать патологическое бивентрикулярное ремоделирование сердца у пациентов, перенесших Q-ИМЛЖ и коморбидных по ХОБЛ. Маркером патологического ремоделирования ЛЖ является снижение индекса ФВЛЖ/КСМЛЖ менее 0,140, ПЖ – снижение индекса ФВПЖ/КСМСПЖ менее 0,35.

Литература

1. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.Ю. Григорьева, М.В. Майорова, М.Е. Королёва, М.О. Самолук // Терапевтический архив. – 2019. – № 01. – С. 43-47.
2. Ватутин, Н.Т. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения / Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова // Пульмонология. – 2016. – № 26 (3). – С. 364-371.
3. Куценко, М.А. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС / М.А. Куценко, А.Г. Чучалин // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 389-393.
4. Кароли, Н.А. Особенности клиники и диагностики хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.В. Бородин, А.П. Рябов // Кардиология. – 2019. – № 2S, Том 59. – С. 47-55.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD 2017.
6. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction / Circulation. – 2018. – Vol. 138. – P. 1-33.
7. Клинические рекомендации ОССН, РКО, РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. – 2018. – № 58. – С. 3-164.
8. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов и др. // Пульмонология. – 2017. – № 27 (1). – С. 13-20.
9. Остроумова, О.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций / О.А. Остроумова, А.П. Кочетков // Consilium Medicum. – 2018. – № 01. – С. 54-61.
10. Новиков, В.П. Эхокардиография. Методика и количественная оценка / В.П. Новиков, Т.Н. Новикова. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 96 с.: ил.
11. Современные методы эхокардиографии в оценке функции правого желудочка / Ж. Пичур, А. Калинин, А. Лейниекс, М.Н. Алексин // Кардиология. – 2017. – № 9, Том. 57. – С. 54-65.

Кардиология. – 2017. – № 9, Том. 57. – С. 54-65.

12. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии (2015) (часть 1-я) / N. Galie, M. Humbert, J.-L. Vachiery, Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et.al. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 5(133). – С. 5-64.

13. Нечесова, Т. А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. П. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7-13.

14. Алексин, М.Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии / М.Н. Алексин. – М.: ООО «Инвизиздат», 2006. – 104 с.: цв. вкл.

15. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина и др. // Пульмонология. 2014. -№6. – С. 11-23.

Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

Уважаемые авторы!

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

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

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

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

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

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

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

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

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция КТЖ