

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

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

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal
of Internal Diseases

КР
Т
Ж

№3 / 2020 год / www.crimtj.ru

№3

№3 / 2020 год / www.crimtj.ru

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

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

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal
of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

Выходные данные

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

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

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

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

№3, 2020 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 30.09.2020 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

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. VERNADSKY,

MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY

CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский
терапевтический журнал

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

Frequency: quarterly

Published from 2004.

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

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

#3, 2020

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

- Неалкогольная жировая болезнь печени, риски сердечно-сосудистых событий, подходы к лечению 6
И.Л. Кляритская, В.М. Андреев
- Современные направления канцеропревенции при предраковых состояниях желудка в положениях MAPS II 14
И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.С. Работягова, И.А. Иськова, Т.А. Цапак

Мировые новости

- Лечение хронического вирусного гепатита С согласно новым рекомендациям Европейского общества по изучению печени 2020 г. (EASL recommendations on treatment of hepatitis C, 2020) 21
И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко, Е.В. Семенихина
- Рекомендации Европейского кардиологического общества 2019 года по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии (продолжение) 31
Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова
- Совместные рекомендации европейской ассоциации кардиологов и европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2020 г. 39
О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

В помощь практическому врачу

- Артериальная гипертензия. Что стоит за цифрами? 44
В.В. Килесса, Н.В. Жукова, Т.Г. Филоненко, М.Г. Шкадова, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай
- Ахалазия пищевода и методы её диагностики и лечения в соответствии с современными рекомендациями 50
И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Е.В. Максимова, Ю.С. Работягова
- Актуальные вопросы диагностики и ведения острого инфаркта миокарда с подъемом интервала ST 56
Т.Н. Мудрицкая, Н.В. Жукова, Е.И. Григоренко
- Рекомендации глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких – GOLD 2020 и COVID-19 63
И.Г. Ульченко, Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова, В.В. Килесса, М.Г. Шкадова

Оригинальные исследования

- Анализ влияния электронных сигарет (вейпов) на стоматологический статус 74
Нат.Н. Каладзе, И.В. Горобец, С.М. Горобец, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, Д.Ю. Крючков, С.А. Бобкова

Состояние полости рта и стоматологические вмешательства как фактор риска инфекционного эндокардита. Особенности профилактики	80
<i>Д.Ю. Крючков, О.Н. Крючкова, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец</i>	
Влияние некоторых флавоноидов на изменение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот в условиях экспериментальной ишемии головного мозга	84
<i>Д.И. Поздняков, С.Л. Аджихметова, Н.М. Червонная, В.М. Руковицина, М.В. Ларский</i>	

Contents

Lectures and Reviews

Non-alcoholic fatty liver disease, risks of cardiovascular events, treatment approaches 6
I.L. Kiliaritskaia, V.M. Andreyev

Modern directions of cancer therapy for precancerous conditions of the stomach in positions.... 14
I.L. Kiliaritskaia, V.V. Krivy, Yu.S. Rabotyagova, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak

World news

Treatment of chronic viral hepatitis C according to the new guidelines of the European Society for the Study of the Liver 2020 21
I.L. Kiliaritskaia, E.O. Shelikhova, Y.A. Moshko, E.V. Semenikhina

Recommendations of the European society of cardiology 2019 for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism 31
E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutay, N.V. Zhukova

Joint recommendations of the European Association of cardiologists and the European Association of cardiothoracic surgeons for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation 2020 39
O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

To help the practitioner

Arterial hypertension. What's behind the numbers? 44
V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, T.G. Filonenko, M.G. Shkadova, E.A. Kostyukova, Y.A. Lutai

Achalasia of the esophagus and methods of its diagnosis and treatment in accordance with modern recommendations 50
I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Krivoy, E.V. Semenikhina, E.V. Maksimova, Yu.S. Rabotyagova

Topical issues of diagnosis and management of acute ST-elevation myocardial infarction..... 56
T.N. Mudritskaya, N.V. Zhukova, E.I. Grigorenko

Recommendations of the global initiative on chronic obstructive pulmonary disease-GOLD 2020 and COVID-19 63
I.G. Ulchenko, E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, M.G. Shkadova

Original articles

Analysis of the influence of electronic cigarettes (wapes) on dental status..... 74
Nat.N. Kaladze, I.V. Gorobets, S.M. Gorobets, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, D.Y. Kryuchkov, S.A. Bobkova

The condition of the oral cavity and dental interventions as a risk factor for infectious endocarditis. Features of prevention..... 80
D.Y. Kryuchkov, O.N. Kryuchkova, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets

Influence of certain flavonoids on changes in the activity of tricarboxylic acid cycle enzymes in experimental brain ischemia 84
D.I. Pozdnyakov, S.L. Adjikhmetova, N.M. Chervonnaya, V.M. Rukovitsina, M.V. Larskiy

Неалкогольная жировая болезнь печени, риски сердечно-сосудистых событий, подходы к лечению

И.Л. Кляритская, В.М. Андреев

Non-alcoholic fatty liver disease, risks of cardiovascular events, treatment approaches

I.L. Kliaritskaia, V.M. Andreyev

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

Ключевые слова: НАЖБП, НАСГ, апоптоз-сигнальная киназа 1, кишечная микробиота, фарнезоидный X-рецептор, хемокиновый рецептор C-C типов 2/5

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени, риски сердечно-сосудистых событий, подходы к лечению.

И.Л. Кляритская, В.М. Андреев

В данном обзоре представлены современные данные из литературных источников о патогенезе и, как используемых, так и перспективных методах терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП представлена двумя подклассами с различным течением и прогнозом: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В некоторых случаях НАСГ приводит к развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В основе патогенеза лежит гипотеза «двух ударов» модифицированная с течением времени и расширением знаний о НАЖБП. Отмечены патогенетические особенности НАЖБП, оказывающие существенное влияние на течение основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в частности, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Рассмотрены предложенные варианты фармакотерапии НАЖБП различных сообществ по изучению болезней печени. Эффективность Витамина Е и пиоглитазона доказана в терапии НАСГ. Инновационные подходы к терапии НАЖБП направлены на 4 основных звена патогенеза. Первый подход нацелен на окислительный стресс, воспаление и апоптоз путем ингибирования апоптоз-сигнальной киназы 1 и необратимого ингибирования каспазы. Второй – на кишечную микробиоту и ассоциированную метаболическую эндотоксемию. Третий подход направлен на снижение накопления жира в паренхиме печени, путем моделирования PPAR и фарнезоидного рецептора X. Последней целью, доступной фармакологической коррекции является фиброгенез и возможность его ингибирования путем применения антагонистов хемокинового рецептора C-C типов 2/5 и агонистов галектина 3. Из перечисленных в статье препаратов лишь несколько из них проходят 3 фазу клинических испытаний с целью терапии НАЖБП. По мнению исследователей, в ближайшие годы арсенал доступных для применения в клинической практике препаратов должен значительно расширяться.

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

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

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease, risks of cardiovascular events, treatment approaches.

I.L. Kliaritskaia, V.M. Andreyev

This review article presents the modern literature data on pathogenesis and both used and promising treatment methods of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). NAFLD is presented by two pathologically distinct conditions with different prognoses: non-alcoholic fatty liver (NAFL) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). In some cases, NASH leads to developing of hepatocellular carcinoma (HCC). The pathogenesis is based on the "two-hit" hypothesis which was modified over time and by the expansion of knowledge about NAFLD. The pathogenetic features which have an important effect on the course of the main chronic non-infectious diseases (CNID), in particular, cardiovascular diseases (CVD), are pointed out. Evidence-based pharmacotherapy for the NAFLD of various international associations for the study of liver diseases are reviewed. Efficacy of Vitamin E and pioglitazone has been established in NASH. Innovative therapy approaches covered are aimed at four main pathogenesis pathways. The first approach is targeting an oxidative stress, inflammation and apoptosis by inhibition of ASK-1 and irreversible caspase inhibition. The second one is modifying gut microbiota and associated metabolic endotoxemia. The third approach's target is reduction of fat accumulation in liver by PPAR and farnesoid receptor X modeling. The final aim available for pharmacological correction is fibrogenesis and its inhibition by using cysteine-cysteine motif chemokine receptor-2/5 and galectin 3 antagonists. Of the drugs listed in the article, only a few of them are being evaluated in an international phase 3 clinical trials for the treatment of NAFLD. According to most researches, the arsenal of medications available for use in clinical practice should expand significantly in coming years.

Неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) можно рассматривать как проявление метаболического синдрома (МС), ассоциированного с инсулинорезистентностью (ИР), сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), ожирением, дислипидемией, гипертензией и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Данная патология включает в себя два подкласса с различным прогнозом: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), при этом тяжесть НАСГ варьирует от ранней стадии фиброза до цирроза печени и его осложнений в виде гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2].

На сегодняшний день, неалкогольная жировая болезнь печени является одной из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний печени. Ввиду широкой распространенности данная патология в скором времени станет лидирующей причиной необходимости в трансплантации печени, опережая хронический вирусный гепатит С (ХВГ С) [3].

В рамках исследования DIREG 2 в России, распространенность НАЖБП среди лиц общей популяции составила 37,1%, при этом доля неалкогольного стеатогепатита – 24,4% [4]. По прогнозам некоторых авторов, распространенность НАЖБП в ряде стран к 2030 году увеличится более чем в 2 раза [5].

Для объяснения **патогенеза** НАЖБП предложена гипотеза «многократных ударов», ранее известная как гипотеза «двух ударов», дополненная с течением времени. Тем не менее патогенез заболевания до конца не изучен. Данная гипотеза предполагает суммарное воздействие последующих нескольких факторов на генетически предрасположенных лиц [6]. Этими «ударами» являются: инсулинорезистентность, гормоны-регуляторы жирового обмена,

факторы питания, кишечная микробиота, генетические и эпигенетические факторы. В дополнение, ожирение играет ключевую роль, ввиду способности приводить к развитию метаболического синдрома и инсулинорезистентности. У пациентов же без ожирения, непосредственно ИР может приводить к развитию НАЖБП [8-10].

Первый удар приводит к накоплению жира в гепатоцитах в виде жировых капель в цитоплазме, что приводит к «простому» стеатозу. На данной стадии заболевания возможно бесследное обратное развитие патологии [11]. Стеатоз ассоциирован с патологическим накоплением триглицеридов, высвобождающихся из свободных жирных кислот (СЖК). Основным источником СЖК – плазматические незэстерифицированные жирные кислоты (нСЖК), продуцируемые вследствие липогенеза *de novo* (LDN) и поступающие с пищей в виде хиломикронов. Уровень нСЖК особенно повышается при липолизе жировой ткани, обусловленным инсулинорезистентностью и голоданием [12,13]. В гепатоцитах СЖК могут метаболизироваться тремя путями:

- 1) β -окислением (в основном в митохондриях);
- 2) выведением в виде ХС-ЛПНП в кровь с помощью аполипопротеина В (апо-В)
- 3) синтезом триглицеридов [14].

В условиях чрезмерного поступления СЖК в печень, роль бета-пероксисомного окисления превалирует, следовательно, возрастает количество активных форм кислорода. По мере роста степени стеатоза окислительная роль митохондрий снижается, сопровождаясь возникновением дефицита АТФ, что создает предпосылки к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитию оксидативного стресса с формированием свободных радикалов,

тем самым, усугубляя митохондриальную дисфункцию. Данное состояние имеет название липотоксичность [15]. Иммунный ответ на вышеописанные изменения включает воспалительные и репаративные процессы, что приводит к синтезу коллагена и прогрессированию НАЖБП [16]. С одной стороны, процессы воспаления, активируемые в печени, приводятся в действие Купферовскими клетками, нейтрофилами и натуральными киллерами, путем продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, TNF- α и ИЛ-1), с другой стороны, липотоксичность усиливает воспалительную реакцию в жировой ткани и влияет на продукцию адипоцитокинов, в частности, ингибируя продукцию адипонектина и индуцируя продукцию лептина [17,18].

Второй удар включает апоптоз гепатоцитов и бактериальную эндотоксемию, которые играют важную роль в развитии НАЖБП [16]. Кишечная микробиота способна изменить метаболизм липидов во всем организме с окисления на липогенез *de novo* [19-21]. НАЖБП ассоциирована с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) и повышением проницаемости стенки тонкого кишечника, что приводит к эндотоксемии и активации Купферовских клеток. Некровоспалительный этап, свойственный НАСГ, приводит к активации звездчатых клеток, которые ответственны за фиброгенез, и предшественников клеток, ответственных за онкогенез [22,23]. Инсулинорезистентность, в свою очередь, провоцирует пролиферацию звездчатых клеток и активирует продукцию коллагена 1 типа [24].

Третий удар – генетические факторы. Исследования показали наследственную предрасположенность и расовую вариабельность в случае НАЖБП [25]. Наиболее исследованной является ассоциация быстрой прогрессии фиброза печени с полиморфизмом генов адипонутрина (PNPLA3), рецепторами PPAR и белками, участвующими в липидном обмене, обмене инсулина и реакциях окислительного стресса (Рисунок 1) [26].

Существует множество связующих механизмов, благодаря которым риск развития ССЗ у больных НАЖБП выше, чем в популяции. Одним из ранних этапов развития атеросклероза, является эндотелиальная дисфункция, связанная с повышенным уровнем асимметричного диметиларгинина, являющегося эндогенным антагонистом NO-синтетазы, что часто наблюдается среди пациентов с НАЖБП. Гипергомоцистеинемия, обусловленная нарушением метаболизма метионина в печени, ассоциирована с увеличением внутрипеченочного сосудистого сопротивления, приводя к нарушению синтеза NO; а также приводит к развитию оксидативного стресса, усиливая активацию тромбоцитов. У больных НАЖБП увеличено содержание сывороточных маркеров системного воспаления (ИЛ-6, высокочувствительный СРБ, интерлейкин 1 β , TNF- α , растворимые формы молекул межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) и соотношение M1/M2 фенотипов активированных макрофагов). Системное воспаление

усиливает эндотелиальную дисфункцию, изменяя сосудистый тонус и ускоряя формирование атеросклеротических бляшек. Данные механизмы подтверждаются клиническими наблюдениями в виде сниженной поток-опосредованной вазодилатации у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой.

НАЖБП влияет на серологические липидные профили, приводя к увеличению содержания триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ОЛПНП), уменьшению содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Практические клинические рекомендации с доказательной терапевтической базой опубликованы Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL), Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD), Европейской ассоциацией по изучению ожирения (EASO) в 2016г [2], Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD) в 2018г (обновленные) [27], Российского общества по изучению печени (РОПИП) в 2015г [4]. У данных методических материалов имеются как общие, так и отличные черты в терапии НАЖБП.

Первой линией терапии среди всех руководств по НАЖБП, является коррекция питания, достаточная физическая активность и нормализация массы тела [2,4,27], что зачастую не может быть достигнуто среди абсолютного большинства пациентов. Наиболее сложным вопросом в данной ситуации является определение целевых групп, которым показана медикаментозная терапия. Согласно клиническим рекомендациям EASL, следует рассмотреть необходимость консервативной терапии у лиц с НАСГ со стадией фиброза F $\geq$ 2 и с ранней стадией фиброза, но высоким риском (2 и более факторов) прогрессирования (пожилой возраст, СД 2 тип, МС, повышенная АЛТ с высокой воспалительной активностью) [2]. Согласно мета-анализу, включающему 5 когортных исследований НАЖБП, фиброз F $\geq$ 2 степени является наиболее важным предиктором смертности среди пациентов с НАЖБП [28]. Рекомендации AASLD предлагают не ограничивать получение консервативного лечения лишь пациентами данных групп, однако, утверждают отсутствие необходимости в его назначении в случае доброкачественного течения НАЖБП (стеатоз или НАСГ в отсутствии фиброза). При этом акцентируется внимание на необходимости превентивной терапии в отношении кардиоваскулярной и почечной патологии [27].

Следует еще раз отметить, что медикаментозная терапия является лишь дополнением к мероприятиям, направленным на изменение образа жизни, при недостаточной эффективности последних.

Основные цели медикаментозной терапии НАЖБП – снижение уровня инсулинорезистентности и замедление прогрессии повреждения печеночной паренхимы. Основными актуальными препаратами, представленными в клинических рекомендациях сообществ по заболеваниям печени и используемыми в клинической практике, являются

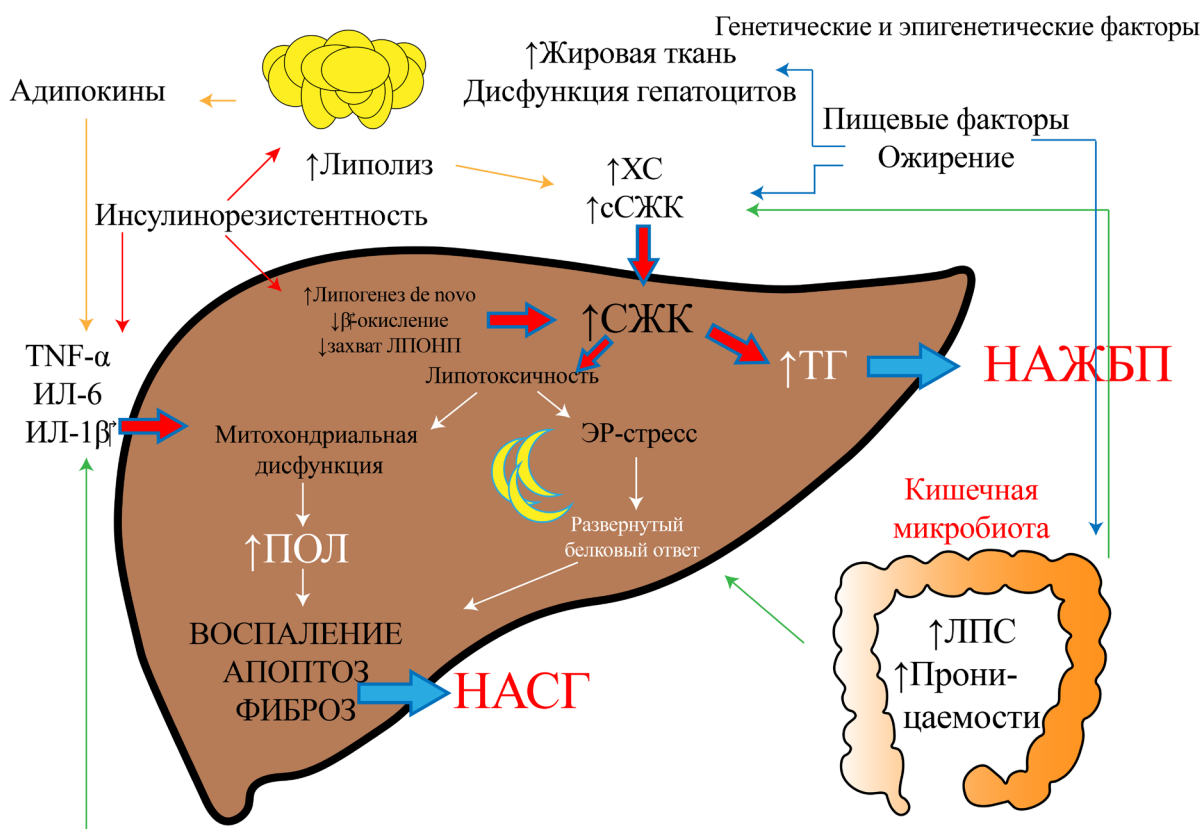


Рис. 1. Патогенез НАЖБП

следующие [4]:

Омега-3,6,9-полиненасыщенные жирные кислоты. Данные препараты рассматриваются препаратами первой линии у пациентов с гипертриглицеридемией. Однако стоит отметить: два крупных исследования (EPIC-A, WELCOME) доказали отсутствие желаемого терапевтического эффекта от данной терапии у пациентов с НАЖБП/НАСГ, потому их применение предлагается лишь при наличии гипертриглицеридемии [27].

Статины являются первой линией терапии при лечении дислипидемии, ассоциированной с НАЖБП/НАСГ, ввиду повышенного риска ССЗ у данной группы пациентов. Доказано, что статины снижают воспалительную инфильтрацию, улучшают течение фиброза, замедляют канцерогенез [29]. Наиболее исследована эффективность симвастатина и аторвастатина в дозе 20-40 мг/сут, однако и другие препараты данной группы могут применяться.

Исследования с использованием эзетимиба в качестве гиполипидемической терапии показали противоречивые результаты. В РДСПК исследовании, прием 10 мг эзетимиба ежедневно в течение 24 недель не показал преимуществ в терапии стеатоза по сравнению с плацебо. Мета-анализ 6 исследований показал, что эзетимиб улучшает биохимические показатели печени, однако гистологическая эффективность достоверно не определена [30].

В исследованиях, **Витамин Е** доказано улучшает гистологическую картину у пациентов с НАСГ в от-

сутствии СД 2 типа, однако ввиду наличия данных о необъяснимом проканцерогенном эффекте на предстательную железу в высоких дозах, решение о назначении должно рассматриваться индивидуально. Оптимальной рекомендуемой дозой с целью комплексной терапии НАСГ является 400 мг/сут. [31].

Данных о гистологической эффективности **метформина** при лечении НАСГ недостаточно, однако могут быть использованы его экстрапанкреатические эффекты с целью снижения уровня гликемии, уровня ТГ и ЛПНП. Стоит отметить положительный эффект в виде снижения массы тела за счет центрального аноректического действия. В настоящее время метформин исключен из рекомендаций по терапии НАЖБП из-за неудовлетворительных отдаленных результатов терапии. В обновленных клинических рекомендациях AASLD в 2018 г., повторно подчеркивается отказ от использования метформина с целью терапии НАЖБП [27,32].

Тизолидиндионы (ТЗД) – лиганды к PPARs, обладающие свойствами инсулиносинтетазов путем усиления липогенеза в жировой ткани, что приводит к уменьшению СЖК в сыворотке, но увеличивают накопление ПЖК. Также ТЗД уменьшают концентрацию ингибитора активатора плазминогена 1 типа, СРБ и матричной металлопротеиназы 9, являющимися маркерами кардиоваскулярного риска. Пиоглитазон доказано улучшает гистологические показатели печени у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа в дозе до 30 мг/сут, однако ввиду отсутствия

результатов долгосрочной терапии, а также схожими положительными результатами с изменением диеты и регулярными физическими упражнениями, рекомендуется его использование только после проведения биопсии печени с положительным результатом НАСГ [33,34].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – доказано, что ее применение в дозе 30 мг/кг/сут снижает значения сывороточных трансаминаз, но без гистологического улучшения картины НАСГ. Возможна комбинация УДХК со статинами с целью коррекции дислипидемии, ввиду повышения эффективности последних и более выраженного снижения ХС-ЛПНП. Стоит отметить, что AASLD не рекомендуют препараты УДХК как специфическую терапию НАЖБП [27, 35].

Положительный эффект **пероральной формы эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ)** при терапии НАЖБП с СД 2 типа доказан в рандомизированных исследованиях при использовании в дозе 1800 мг/сут до 12 недель приема. ЭФЛ достоверно снижает уровень сывороточных трансаминаз, ГГТ; положительно влияет на гистологическую картину печени, потому рекомендован в качестве комплексной терапии [36-38].

Фармакотерапия НАЖБП является быстро развивающейся областью, в связи с этим можно выделить новые основные пути патогенетического воздействия лекарственной терапии [39].

- Влияние на окислительный стресс, воспаление и апоптоз, путем ингибирования апоптоз-сигнальной киназы 1 и каспазы.
- Влияние на кишечную микробиоту и ассоциированную метаболическую эндотоксемию.
- Снижение накопления жира в паренхиме печени, модулированием пролифератора-активатора пероксисом (PPAR) и рецептора фарнезоида X, ингибированием липогенеза de novo.
- Использованием антифибротических агентов – антагонистов хемокинового рецептора C-C типов 2/5 и антагонистов галектина 3.

Большинство препаратов с указанными механизмами действия в настоящее время находятся в стадии клинических испытаний в РДСКИ, показав себя перспективными в терапии НАЖБП.

Новая группа препаратов была одобрена для коррекции гиперлипидемии – ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин кексинового типа 9 (**ингибиторы PCSK9**). Данный фермент семейства PCSK открыт 17 лет назад, является сериновой протеазой, участвующей в захвате печенью аполипопротеина Б и метаболизме холестерина путем связывания с рецептором к ЛПНП (Р-ЛПНП) в гепатоцитах. Р-ЛПНП являются главными рецепторами, способствующими выведению ЛПНП из кровотока. PCSK9 циркулирует в крови в двух молекулярных формах: 1) менее активной – расщепленной фурином, связанной с апоБ и 2) связанной с ЛПНП [40]. При контактировании активного PCSK9 с Р-ЛПНП на поверхности гепатоцита происходит внутрикле-

точная рецепторная деградация по лизосомальному пути, что приводит к повышению концентрации ХС-ЛПНП в крови. Соответственно, ингибируя PCSK9, количество Р-ЛПНП возрастает, что ведет к более активному захвату частиц ЛПОПН, ЛПНП и ЛППП. Препаратами данной группы являются моноклональные антитела: алирокумаб (пралуэнт) и эволокумаб (репата), зарегистрированные в РФ. Непосредственное влияние на клиническое течение НАЖБП мало изучено, однако исследования на животных моделях показали положительное влияние на гистологическую картину печени в условиях смоделированной НАЖБП. Исследование на людях показало корреляцию уровня, циркулирующего PCSK9 со степенью стеатоза, баллонной дистрофией, некрвоспалительной инфильтрацией и фиброзом. Циркулирующий PCSK9 также самостоятельно коррелирует с усиленным липогенезом de novo способствуя формированию порочного круга, независимо от других факторов НАЖБП [41]. Ввиду того, что PCSK9 играет значимую роль в развитии и эволюции НАЖБП, разумно предположить, что его ингибирование окажет положительное влияние на течение НАЖБП. К сожалению, доказательная база данной терапии крайне скудна, так как до сих пор основной целью исследований алирокумаба и эволокумаба являлось изучение снижения кардиоваскулярного риска.

Пемафирбат – новый SPPARM α , был одобрен в Японии в 2017 г. Во 2 фазе РДСПКИ обнаружен положительный эффект на липидные профили пациента, в то же время снижая уровень сывороточных трансаминаз без побочных эффектов [42]. Клинические испытания пемафибрата планируются в ближайшем будущем.

Арамхол, являющийся синтетическим конъюгатом хеновой и арахиновой кислот, объединенных стабильной амидной связью, частично ингибирует стеароил-КоА-десатуразу-1 (SCD-1), что приводит к снижению синтеза жирных кислот; а также стимулирует экскрецию холестерина из гепатоцитов, путем активации АТФ-связывающего кассетного транспортера (ABCA-1). Прием 400 и 600 мг арамхола показал положительную динамику гистологических изменений при НАЖБП/НАСГ, а также обеспечил статистически значимое снижение уровней печеночных трансаминаз в сравнении с плацебо [43]. Препарат находится в 3/4 фазе клинических испытаний ARMOR.

Фирсоколат (GS0976) – Ацетил-КоА карбоксилаза (АКК) – ключевой фермент, регулирующий превращение малонил-КоА в ацетил-КоА. Малонил-КоА – важный регулятор метаболизма жирных кислот, поддерживает постоянство между липогенезом и окислением ЖК. В ходе клинических испытаний показан регресс стеатоза, замедление прогрессирования фиброза и снижение уровня трансаминаз и TIMP-1 (серологический маркер, ассоциированный с фиброзом печени) на фоне приема препарата [44]. Стоит отметить выявленный во 2 фазе исследова-

ния побочный эффект в ходе испытаний – транзиторную гипертриглицеридемию. Её возникновение связывают с ингибированием PPAR α . Основываясь на данных полученных в ходе исследований, было решено использовать комбинацию препаратов для нивелирования возникаемых побочных эффектов, что изучается в исследовании ATLAS [45].

Обетохолевая кислота – не зарегистрированный в РФ, агонист фарнезоид X-ассоциированного рецептора (FXR), является синтетическим аналогом хено-дезоксихолевой кислоты. В исследованиях FLINT, FLINT-J доказано наличие антихолестатического, антифибротического и гепатопротекторного эффектов у препарата; снижение интенсивности глюконеогенеза, липогенеза и стеатоза. На данный момент проводится 3 фаза испытаний в международном исследовании REGENERATE. Следует отметить наличие побочных эффектов в виде дозозависимого кожного зуда, и повышения уровня ЛПНП, а также дороговизну препарата, ввиду чего его применение может быть ограничено в будущем [46].

Ресметиром (MGL-3196) является пероральным селективным агонистом тиреоидных рецепторов (T4), активация которого ускоряет метаболизм и выведение холестерина в желчь. Препарат показал эффективность в снижении степени жирового гепатоза после 12 и 36 недель терапии пациентов с НАСГ [47]. На данный момент проходит 3 фазу клинических испытаний MAESTRO-NAFLD, ожидаются результаты в середине 2021 года.

Селонсертиб – ингибитор киназы, регулирующей сигнал к апоптозу, типа 1. (MAP3K5/ASK1). ASK1 активируется внеклеточным уровнем TNF- α и внутриклеточным оксидативным или эндоплазматическим ретикулярным стрессом, запуская процесс апоптоза, инициированием p38/JNK пути. В 2020 году досрочно были завершены исследования STELLAR-3 и STELLAR-4 ввиду не достижения первичной конечной эффективной точки [48].

Типелукаст (MN-001) – новая молекула с высокой биодоступностью при пероральном приеме. Действие опосредовано несколькими механизмами: антагонизмом лейкотриеновых рецепторов, ингибированием ФДЭ (преимущественно 3 и 4) и ингибированием 5-липооксигеназы, что привело к антифибротическому и противовоспалительному эффекту в доклинических исследованиях. Исследования препарата продолжается в ключе оценки влияния на уровень ЛПВП и триглицеридов у пациентов с НАЖБП/ НАСГ и гипертриглицеридемией [39].

Эмрикасан, необратимый ингибитор каспаз, улучшает течение НАСГ и фиброза в исследовании моделированной у мышей НАЖБП. 2 фаза клинических исследований (ENCORE-NF, ENCORE-PH) проводится среди пациентов с НАСГ и циррозом, осложненным портальной гипертензией, в которой оценивается эффективность различных доз Эмрикасана (10, 50, 100 мг/сут) с оценкой влияния на степень ПГ [39].

ИММ-124е – IgG насыщенный экстракт молозива

коров, иммунизированных против липополисахарида. В исследованиях показал возможность снижать уровень контаминации продуктами бактериального метаболизма и ЛПС. У пациентов с подтвержденным с помощью биопсии НАСГ, улучшает показатели сывороточных трансаминаз, контроля гликемии путем повышения уровня ГПП-1, адипонектина и Т-регуляторных лимфоцитов, однако не влияет на степень стеатогепатоза. (NCT02316717)

Ценикривирок – ингибирует активность хемокинового рецептора C-C типа 2 (CCR2) и хемокинового рецептора C-C типа 5 (CCR5). В результате ингибирования активности этих рецепторов может проявляться противовоспалительное действие, оказывающее влияние на развитие фиброза. В ходе исследований также показана способность оказывать положительное влияние на инсулинорезистентность. Полагается, что таксис макрофагов в жировую ткань, обусловленный активацией CCR2, играет немаловажную роль в развитии инсулинорезистентности и СД 2 типа. Ингибирование CCR2 показано значительные улучшения гликемического профиля в сравнении с плацебо [49]. Антагонизм CCR5 тормозит миграцию, активацию и пролиферацию коллаген-продуцирующих клеток в печени. Результаты 2 фазы клинических испытаний препарата (CENTAUR) показали значительное улучшение течения фиброза без негативного влияния на НАСГ спустя 12 месяцев приема ЦВК [50]. На данный момент проходит 3 фаза исследований препарата AURORA в лечении НАСГ с фиброзом ≥ 2 стадии.

У пациентов с НАЖБП наблюдается чрезмерная экспрессия лизил-подобной оксидазы-2 (LOXL-2), ответственной за полимеризацию коллагена. Симтузумаб – моноклональное антитело против LOXL-2 прошло 2 фазу клинических исследований, в ходе которых, к сожалению, не показало эффективности в снижении степени фиброза при НАСГ [51].

Заключение

На сегодняшний день лишь малая часть вышеперечисленных препаратов находятся в 3-4 фазах клинических испытаний, показывая свою эффективность в терапии НАЖБП. В перспективе, по мере более детального понимания патогенетических процессов заболевания, список эффективных вариантов терапии НАЖБП должен пополниться, на что авторы делают большой акцент.

Литература

1. Wójcik-Cichy, K., Koslińska-Berkan, E. and Piekarska, A. (2018). The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Clinical and Experimental Hepatology*, 4(1), pp.1-6.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402.
3. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S.A., Brunt, E.M. and Sanyal, A.J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*,

67: 328-357.

4. Пивакин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буевров А.О., Драпкина О.М., Пушлякова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова А.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24-42.
5. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030 Estes, Chris et al. *Journal of Hepatology*, Volume 69, Issue 4, 896-904
6. Buzzetti, E.; Pinzani, M.; Tsochatzis, E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016, 65, 1038-1048.
7. Ballestri, S.; Nascimbeni, F.; Romagnoli, D.; Lonardo, A. The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features: Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, alanine aminotransferase and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment. *Hepatol. Res.* 2016, 46, 1074-1087.
8. Kim, S.S.; Cho, H.J.; Kim, H.J.; Kang, D.R.; Berry, J.R.; Kim, J.H.; Yang, M.J.; Lim, S.G.; Kim S.Cheong, J.Y.; Cho, S.W. Nonalcoholic fatty liver disease as a sentinel marker for the development of diabetes mellitus in non-obese subjects. *Dig. Liver Dis.* 2018, 50, 370-377.
9. Błaszczyk-Be beneck, E.; Piórecka, B.; Płonka, M.; Chmiel, I.; Jagielski, P.; Tuleja, K.; Schlegel-Zawadzka, M. Risk Factors and Prevalence of Abdominal Obesity among Upper-Secondary Students. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 1750.
10. HaGani, N.; Moran, M.R.; Caspi, O.; Plaut, P.; Enderelt, R.; Baron-Epel, O. The Relationships between Adolescents' Obesity and the Built Environment: Are They City Dependent? *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 1579.
11. Kupčová V, Fedešová M, Bulas J, Kozmonová P, Turecký L. Overview of the Pathogenesis, Genetic, and Non-Invasive Clinical, Biochemical, and Scoring Methods in the Assessment of NAFLD. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 24;16(19):3570.
12. Yilmaz, Y.; Ulukaya, E. Toward a biochemical diagnosis of NASH: Insights from pathophysiology for distinguishing simple steatosis from steatohepatitis. *Curr. Med. Chem.* 2011, 18, 725-732.
13. Vernon, G.; Baranova, A.; Younossi, Z.M. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011, 34, 274-285.
14. Lonardo, A.; Loria, P. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002, 36, 514-515.
15. Lonardo, A.; Loria, P.; Argo, C.; Caldwell, S. Perspectives on cellular dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis: A case of 'mitochondrial failure'? Proceedings of a virtual workshop on nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011, 5, 135-139.
16. Buzzetti, E.; Pinzani, M.; Tsochatzis, E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016, 65, 1038-1048.
17. Stojančević, S.; Gomerčić Palčić, M.; Virović Jukić, L.; Smrcić Duvnjak, L.; Duvnjak, M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 18070-18091.
18. Stiglund, N.; Strand, K.; Cornillet, M.; Stål, P.; Thorell, A.; Zimmer, C.L.; Näslund, E.; Karlgen, S.; Nilsson, H.; Mellgren, G.; et al. Cell Phenotype and Functionality in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front. Immunol.* 2019, 10, 1255.
19. Magee, N.; Zou, A.; Zhang, Y. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: Interactions between Liver Parenchymal and Nonparenchymal Cells. *BioMed Res. Int.* 2016, 2016, 5170402.
20. Tiwari-Heckler, S.; Gan-Schreiber, H.; Stremmel, W.; Chamulitrat, W.; Pathil, A. Circulating Phospholipid Patterns in NAFLD Patients Associated with a Combination of Metabolic Risk Factors. *Nutrients* 2018, 10, 649.
21. Mazidi, M.; Katsiki, N.; Mikbailidis, D.P.; Banach, M. Link between plasma trans-fatty acid and fatty liver is moderated by adiposity. *Int. J. Cardiol.* 2018, 272, 316-322.
22. Lonardo, A.; Nascimbeni, F.; Maurantonio, M.; Marrazzo, A.; Rinaldi, L.; Adinolfi, L.E. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J. Gastroenterol.* 2017, 23, 6571-6592.
23. Singhal, G.; Kumar, G.; Chan, S.; Fisher, F.M.; Ma, Y.; Vardeh, H.G.; Nasser, L.A.; Flier, J.S.; Maratos-Flier, E. Deficiency of fibroblast growth factor 21 (FGF21) promotes hepatocellular carcinoma (HCC) in mice on a long-term obesogenic diet. *Mol. Metab.* 2018, 13, 56-66.
24. Lonardo, A.; Lombardini, S.; Scaglioni, F.; Carulli, L.; Ricchi, M.; Ganazzi, D.; Adinolfi, L.E.; Ruggiero, G.; Carulli, N.; Loria, P. Hepatic steatosis and insulin resistance: Does etiology make a difference? *J. Hepatol.* 2006, 44, 190-196.
25. Speliotes, E.K.; Yerges-Armstrong, L.M.; Wu, J.; Hernaez, R.; Kim, L.J.; Palmer, C.D.; Gudnason, V.; Eiriksdottir, G.; Garcia, M.E.; Launer, L.J.; et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet.* 2011, 7, e1001324.
26. Guichelaar, M.M.; Gawrieh, S.; Olivier, M.; Viker, K.; Krishnan, A.; Sanderson, S.; Malincho, M.; Watt, K.D.; Swain, J.M.; Sarr, M.; et al. Interactions of allelic variance of PNPLA3 with nongenetic factors in predicting nonalcoholic steatohepatitis and nonhepatic complications of severe obesity. *Obesity* 2013, 21, 1935-1941.
27. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328-357.
28. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65:1557-65.
29. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144:323-32.
30. Nakade Y, Murotani K, Inoue T, et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatol Res* (In press).
31. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-1556.
32. Yan Li, Lei Liu, Bin Wang, Jun Wang, Dongfeng Chen. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis // *Biomed Rep.* – 2013. – Vol. 1, N 1 – P.57-64.
33. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-1184.
34. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
35. Zun Xiang, Yi-peng Chen, Kui-fen Ma, Yue-fang Ye, Lin Zheng, Yi-da Yang, You-ming Li, Xi Jin. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 13. – P.140
36. Sas E., Grinevich V., Efimov O., Sherbina N. et al Beneficial influence of polysaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. *Journal of Hepatology* 2013; 58: S549 (EASL)
37. Dajani et al. EPL in the management of primary NAFLD and NAFLD associated with co-morbid disease. *Hepatol Int* (2013) 7 (Suppl 1):S108 (APASL congress 2013)
38. Сас Е.И. Блинов А.В., Зимовина У.В.с соавт. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015; 1: 9-17.
39. Sumida Y., Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *Journal of gastroenterology*. 2018, vol.53, no.3, pp.362-376.
40. Sun H, Samarghandi A, Zhang N, Yao Z, Xiong M, Teng BB. Pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 interacts with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(7):1585-95.
41. Ruscica M, Ferri N, Macchi C, et al. Liver fat accumulation is associated with circulating PCSK9. *Ann Med* 2016; 48(5): 384-91.
42. Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, et al; K-877-04 Study Group. Effects of K-877, a novel selective PPARα modulator (SPPARα), in dyslipidaemic patients: a randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis*. 2016;249:36-43.
43. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, et al; FLORA Group. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:2085-91.
44. Sumida, Y., Yoneda, M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol* 53, 362-376 (2018).
45. Naim Alkhouli, Eric Lawitz, Mazen Nouredin, Ralph DeFronzo & Gerald I. Shulman (2019): GS-0976 (Firsocostat): an investigational liver-directed acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitor for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), *Expert Opinion on Investigational Drugs*, DOI: 10.1080/13543784.2020.1668374
46. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al; NASH Clinical Research Network. Farnesoid 9 nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956-65.
47. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial Harrison, Stephen A et al. *The Lancet*, Volume 394, Issue 10213, 2012-2024
48. Dickson, I. No anti-fibrotic effect of selonsertib in NASH. *Nat Rev*

Gastroenterol Hepatol 17, 260 (2020).

49. Di Prospero NA, Artis E, Andrade-Gordon P, et al. CCR2 antagonism in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:1055-64.

50. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J, Francque S, Farrell G, Kowdley KV, Craci A, Simon K, Fischer L, Melchor-Khan L, Vest J, Wiens BL, Vig P, Seyedkazemi S, Goodman Z, Wong VW, Loomba R, Tacke F, Sanyal A, Lefevre E. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018 May;67(5):1754-1767.

51. Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, Shiffman ML, Diehl AM, Ghalib R, Lawitz EJ, Rockey DC, Schall RA, Jia C, McColgan BJ,

McHutchison JG, Subramanian GM, Myers RP, Younossi Z, Ratziu V, Muir AJ, Ajdhal NH, Goodman Z, Bosch J, Sanyal AJ; GS-US-321-0105 and GS-US-321-0106 Investigators. Simtuzumab Is Ineffective for Patients With Bridging Fibrosis or Compensated Cirrhosis Caused by Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1140-1153.

Современные направления канцеропревенции при предраковых состояниях желудка в положениях MAPS II

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.С. Работягова, И.А. Иськова, Т.А. Цапак

Modern directions of cancer therapy for precancerous conditions of the stomach in positions

I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivy, Yu.S. Rabotyagova, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak

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

Ключевые слова: H. pylori, атрофический гастрит, дисплазия, рак желудка.

Резюме

Современные направления канцеропревенции при предраковых состояниях желудка в положениях MAPS II

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.С. Работягова, И.А. Иськова, Т.А. Цапак

В обзоре проанализированы современные аспекты тактики ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке, изложенные в новых европейских рекомендациях «Лечение предраковых состояний и поражений желудка» (Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach, MAPS II).

Для квалифицированной терапии предраковых изменений в желудке необходимо применение современных эндоскопических и морфологических методов. Своевременное выявление атрофии, метаплазии и дисплазии значительно повышает эффективность предупреждения рака желудка. В консенсусе MAPS II акцентируется внимание, что кишечный тип аденокарциномы желудка представляет собой итог каскада Корреа, а хронический атрофический гастрит и кишечная метаплазия рассматриваются как предраковые состояния, являющиеся фоном для возникновения дисплазии и аденокарциномы. Эрадикация инфекции H. pylori является важным принципом ведения больных с предраковыми изменениями желудка.

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

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

Цапак Татьяна Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: tsapyak69@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Работягова Юлия Сергеевна – 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: yliyabotyagova@gmail.com, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7

Таким образом, своевременная диагностика, адекватная терапия и последующее наблюдение пациентов с предраковыми изменениями желудка играют важную роль в профилактике рака желудка. Применение этих принципов в ежедневной клинической практике позволит стандартизировать подход к ведению пациентов с предопухолевой патологией.

Abstract.

Modern directions of cancer prevention in precancerous conditions of the stomach in MAPS II guidelines

I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivy, Yu.S. Rabotyagova, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak

The review analyzes the current aspects of the management of patients with precancerous changes in the stomach, set out in the new European guidelines Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach, MAPS II.

For qualified therapy of precancerous changes in the stomach, it is necessary to use modern endoscopic and morphological methods. Timely detection of atrophy, metaplasia and dysplasia significantly increases the effectiveness of stomach cancer prevention. The MAPS II consensus emphasizes that the intestinal type of gastric adenocarcinoma is the result of the Correa cascade, and chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia are considered as precancerous conditions that are the background for the onset of dysplasia and adenocarcinoma. Eradication of *H. pylori* infection is an important principle of management of patients with precancerous changes in the stomach.

Thus, timely diagnosis, adequate therapy and follow-up of patients with precancerous gastric changes play an important role in the prevention of gastric cancer. Application of these principles in daily clinical practice will allow standardizing the approach to the management of patients with precancerous pathology.

Заболевание раком желудка (РЖ), одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, занимает 4-5-е место в структуре заболеваемости и 3-е в структуре смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации и является важной проблемой у пациентов с хроническим атрофическим гастритом или кишечной метаплазией (КМ). Ежегодная заболеваемость РЖ в мире в этой группе пациентов составляет 0,1%-0,25% и 0,25% соответственно, а при неопластических процессах желудка (включая дисплазию и опухоли нейроэндокринной системы) может достигать 1,36%. Улучшение эпидемиологической ситуации по РЖ наблюдается, как правило, в странах с хорошо разработанными профилактическими мероприятиями, высоким уровнем информированности населения и реализуемыми длительное время национальными программами скрининга и наблюдения пациентов с предраковыми заболеваниями [1,2].

РЖ является полиэтиологическим заболеванием, одним из основных факторов которого является наследственность, под влиянием которой может возникать несколько типов онкологической патологии желудка:

- Наследственный диффузный РЖ, аутосомно-доминантный синдром, обусловленный мутацией в гене CDH1, обеспечивающем клеточную адгезию за счет молекулы Е-кадгерина, приводит к развитию перстневидно-клеточного рака, обнаруживающегося в 30-50% случаев РЖ (риск развития РЖ к 80 годам достигает 67% для мужчин и 83% для женщин,

средний возраст выявления РЖ – 37 лет);

- Синдром Линча (Lynch) (наследственный не-полипозный рак толстой кишки, ННРТК, риск развития РЖ составляет от 1 до 13%);
- Синдром ювенильного полипоза (риск развития РЖ достигает 21%);
- Синдром Пейтца-Егерса (Peutz-Jeghers, риск развития РЖ достигает 29%);
- Семейный аденоматозный полипоз (риск развития РЖ 1-2%);

Немаловажную роль в развитии РЖ играют так же инфицирование *Helicobacter pylori*, вредные привычки (курение), алиментарные факторы (алкоголь, злоупотребление соленой, жареной, консервированной, маринованной, насыщенной пряностями пищей; употребление продуктов, зараженных микотоксинами; дефицит поступления микроэлементов и витаминов). Безусловно в патогенезе РЖ важно наличие фоновых заболеваний: хронического атрофического, гиперпластического гастрита, аденоматозных полипов, пернициозной анемии, болезни Менетрие, частичной резекции желудка в анамнезе [3].

В 2012 году Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED), Европейская группа по изучению *H. pylori* и микробиоты (EHMSG) и Европейское общество патологоанатомов (ESP) выпустили первое международное руководство по лечению предраковых состояний и поражений желудка (MAPS) [4]. Его рекомендации были представлены и адаптированы для клинического использо-

вания в странах с различными системами оказания медицинской помощи и включены в рекомендации ESGE по оценке параметров качества эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5]. В 2019 г., подытожив предыдущий девятилетний опыт, сообщества ESGE, ESMHG, ESP были представлены обновленные рекомендации по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach, MAPS II) [6].

В консенсусе MAPS II акцентируется внимание на то, что кишечный тип аденокарциномы желудка представляет собой итог каскада Корреа, сменяющейся последовательности изменений слизистой оболочки (СО) желудка в виде воспаления-атрофии-метаплазии-дисплазии-карциномы, а хронический атрофический гастрит и КМ рассматриваются как предраковые состояния, независимо друг от друга, повышающие риск развития РЖ и являющиеся фоном для возникновения дисплазии и аденокарциномы [7,8].

В связи с этим, сфокусированное внимание на клинически значимых изменениях СО желудка («продвинутых стадиях атрофического гастрита»), определяемых как степень выраженности атрофии (от умеренной до выраженной) или КМ (более надежного маркера атрофии), так и распространенностью атрофических поражений (одновременного вовлечения СО антрального отдела и тела желудка).

В качестве интегральной оценки данных морфологических изменений, продемонстрировано преимущество использования оперативной шкалы по оценке гастрита на основе КМ (OLGIM), в сравнении с оперативной шкалой по оценке гастрита на основе атрофии (OLGA), показавшей более высокую точность, экономичность, более низкие требования к подготовке биоптатов и квалификации морфологов [9]. OLGIM позволяет эффективнее организовывать диспансерные мероприятия, направленные на раннее выявление дисплазии высокой степени и инвазивной карциномы у пациентов с хроническим атрофическим гастритом или КМ в связи с зарегистрированным высоким риском развития РЖ при её III и IV стадиях [10, 11].

Очерчены наиболее важные проблемы интерпретации видимых поражений желудка, обусловленные, как правило, недостаточной информативностью биопсийного материала, полученного при эндоскопическом исследовании. Решено рассматривать любое эндоскопически видимое поражение СО как потенциально злокачественное, требующее удаления с последующей гистологической оценкой. Основанием для такого утверждения стал анализ серии эндоскопических подслизистых диссекций, при которых после резекции в 33% случаев первичный диагноз дисплазии низкой степени (по данным эндоскопической биопсии) был изменен на дисплазию высокой степени [12]. В другом аналогичном исследовании речь шла уже о 7% случаев измене-

ния гистологического диагноза дисплазии низкой степени на аденокарциному [13].

Эндоскопическая диагностика и постановка диагноза

Отмечается, что на современном этапе развития эндоскопической техники, при использовании для диагностики предраковых состояний желудка эндоскопии в белом свете с режимом высокого разрешения, демонстрируется тесная корреляционная связь описываемых видимых изменений СО с результатами последующих гистологических исследований биопсийного материала. В перекрестном исследовании, при выявлении КМ, суммарная точность данной методики достигала 88% с чувствительностью и специфичностью 75% и 94%, соответственно [14]. Однако, высокая вариабельность чувствительности (29-74%) при опухолевых поражениях, наблюдаемая в других исследованиях, по мнению экспертов, пока не позволяет пока рекомендовать её в широкой клинической практике [15, 16].

По-прежнему остается актуальным использование обычной хромоэндоскопии с применением красителей (индигокармина, метиленового синего, уксусной кислоты или гематоксилина), демонстрирующей высокую чувствительность при выявлении предраковых изменений и онкологической патологии желудка [17]. Более широкое применение виртуальной хромоэндоскопии с узкополосной визуализацией (NBI), показавшей в недавнем систематическом обзоре достаточную чувствительность и специфичность в диагностике КМ (86% и 77%) и дисплазии/раннем раке (90% и 83%), позволяет устранить недостатки методики (сложность использования красителей, удлинение времени эндоскопического исследования), ограничивавшие ранее её использование [18]. Такая комбинация на 11% превосходит точность диагностики при эндоскопии в белом свете с режимом высокого разрешения, имея более высокую чувствительность как при КМ (87% против 53%, $p < 0,001$), так и неоплазии (92% против 74%) [15]. Было продемонстрировано, что опытный эндоскопист, используя режим NBI второго поколения, способен диагностировать распространенную атрофию/КМ без проведения биопсии. Взятие прицельных биоптатов в этом случае почти всегда позволяло не только верифицировать предраковые состояния, но и своевременно диагностировать ранний рак желудка [18].

В тоже время экспертная группа заявляет, о невозможности экстраполировать результаты, полученные с использованием NBI, на другие методы виртуальной хромоэндоскопии (технологии цифровой обработки изображения в реальном времени i-Scan и технологию спектрального цветового выделения (FICE) [19]. Отмечается так же ограниченность применения в рутинной клинической практике таких передовых эндоскопических технологий, как конфокальная эндомироскопия, эндоцитоскопия, ра-

мановская спектроскопия и поляриметрия [20].

Учитывая зачастую мозаичность атрофических и метапластических изменений СО, в рамках консенсуса была предложена система эндоскопической классификации кишечной метаплазии желудка (EGGIM), позволяющая, по сравнению с использованием только данных гистологического исследования, провести всестороннюю оценку СО, ещё более оптимизировав определение стадии гастрита [15].

Однако её применение требует дополнительной подготовки специалистов, а предложенные классификации находятся на стадии уточнения и доработки, не позволяя в настоящее время оценивать стадию гастрита исключительно по эндоскопическим паттернам. Поэтому в рутинной практике рекомендовано отдавать предпочтение проведению прицельной биопсии по данным хромоэндоскопии. И только при её отсутствии или сомнениях эндоскописта в правильности интерпретации визуальных изменений СО, поднимается вопрос количества биоптатов, необходимых для верификации диагноза. Безусловно, увеличение числа биоптатов позволяет лучше верифицировать клинический диагноз, однако это влечет за собой увеличение продолжительности эндоскопической процедуры и её стоимости [6].

В первом консенсусе MAPS I рекомендовалось взятие, по крайней мере, по двух биоптатов из антрального отдела (из большой и малой кривизны, на 3 см проксимальнее пилорического отдела) и тела (из малой кривизны, на 4 см проксимальнее угла желудка и из большей кривизны посередине) желудка, что отличалось от рекомендаций обновленной Сиднейской классификации взятия дополнительного образца СО из угла желудка, наиболее частой и ранней анатомической локализацией атрофических/метапластических изменений [21]. Проведенное в связи с этим исследование 400 738 биопсии, результаты которого были опубликованы после принятия консенсуса MAPS I, показало, что использование протокола исходной Сиднейской классификации (оценка двух биоптатов из антрального отдела и из тела желудка), по сравнению с другими методиками забора биопсии, наиболее оптимально для диагностики инфекции *H. pylori* и КМ. Взятие большего числа биоптатов или биопсия из угла желудка имело минимальную дополнительную диагностическую значимость при росте расходов на проведение исследования [22].

В связи с этим, рекомендации MAPS II в отношении взятия биопсии не претерпели значимых изменений: рекомендовано взятие двух биоптатов из антрального отдела и из тела желудка. Взятие дополнительного биоптата из угла желудка допускается при необходимости достижения максимально высокого уровня выявления предраковой патологии, особенно при невозможности использования хромоэндоскопии для обеспечения прицельной биопсии. Так же это позволяет более точно оценить стадию хронического гастрита по шкалам OLGA и

OLGIM, коррелирующими с риском прогрессии рака желудка [23]. При этом не рекомендуется помещать все биоптаты в один флакон, поскольку СО антрального отдела и тела желудка будут легко различимы только при отсутствии выраженных атрофических изменений, в присутствии выраженной атрофии и КМ гистологическое заключение будет сильно зависеть от опыта морфолога [6].

Сохраняет свою актуальность положение MAPS I о важности использования в качестве маркеров атрофии СО желудка пепсиногена I сыворотки крови, соотношения пепсиногена I/II и их комбинации. Оптимальными прогностическими пороговыми значениями для диагностики рака желудка (AUC 0,78) и атрофического гастрита (AUC 0,87) приняты снижение уровня пепсиногена I ≤ 50 нг/мл и соотношения пепсиногена I/II ≤ 3 [24]. Но, в связи с использованием в практическом здравоохранении различных методов количественного определения пепсиногена, отмечается, что пороговые значения этих маркеров на разных типах лабораторных систем могут отличаться. Пепсиноген I рассматривается оптимальным неинвазивным скрининговым маркером выраженного, распространенного атрофического гастрита, прогностическое значение которого повышается при дополнительном определении антител (Ig G) к *H. pylori*. Это подтверждалось линейным ростом относительного риска (ОР) развития рака желудка у пациентов с распространенным хроническим атрофическим гастритом (пепсиноген I < 70 нг/мл и соотношению пепсиногена I/II < 3) с ОР 17,7 при *H. pylori*-позитивном (95% ДИ 5,4-108) до ОР 69,7 (95% ДИ 14-503) при *H. pylori*-отрицательном статусе, свидетельствуя о наличии распространенной КМ, высоком риске рака желудка, требующих обязательного проведения эндоскопического исследования. Использование с этой целью в диагностических наборах гастрин-17 не получило широкой поддержки среди экспертов в связи с незначительным повышением эффективности скрининга [25].

Данные по другим неинвазивным маркерам атрофии СО желудка, включая низкий уровень грелина сыворотки крови, микроРНК панель и летучие органические соединения в выдыхаемом воздухе, несмотря на их перспективность, пока не позволили рекомендовать их для внедрения в широкую клиническую практику [6].

Несмотря на сохраняющуюся ключевую роль *H. pylori* в многофакторной стадийной модели каскада Корреа, высказано сомнение в клинической целесообразности генотипирования штаммов *H. pylori* при наблюдении пациентов с предраковыми состояниями / поражениями желудка, несмотря на генетическую неоднородность микроорганизма (различие штаммов *H. pylori* по канцерогенному потенциалу, факторам вирулентности: цитотоксин-ассоциированному антигену (cagA) и вакуолизирующему токсину А (vacA)). Так же, из-за неоднородности результатов клинических исследований,

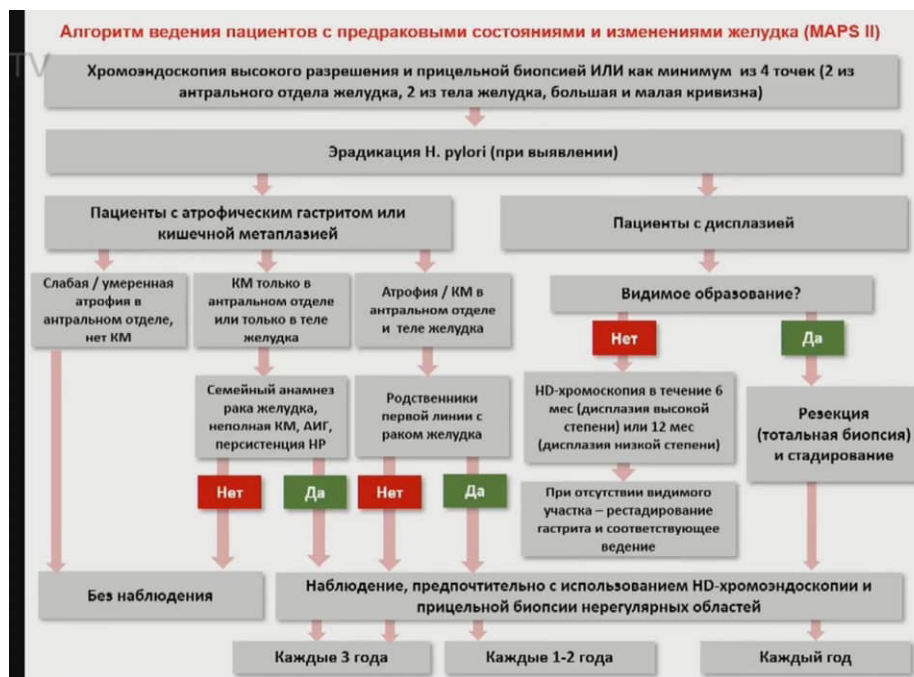


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с атрофическим гастритом, кишечной метаплазией и дисплазией СО желудка

проблематична имплементация в повседневную клиническую практику определения генетического полиморфизма интерлейкина-IL-1B человека, антагонистов рецепторов IL1 (IL-1RN), IL8, IL10 и TNF- α , обуславливающих выраженность воспалительной реакции, скорость развития атрофии СО и рака желудка в ответ на инфицирование *H. pylori* [6].

Не менее сложные вопросы перед участниками консенсуса были поставлены в отношении наблюдения за пациентами с поражениями СО желудка. Отмечено, что большинство рутинных гастроскопий выполняются с использованием стандартного белого света. В систематическом обзоре и мета-анализе приблизительно у 10% пациентов с диагнозом РЖ на предыдущей эндоскопии, данной патологии выявлено не было (пропущенная патология или изменения, ошибочно расцененные как незлокачественные) [26]. Частота пропущенных поражений, как правило, была выше на уровне первичного звена, чем на последующих этапах оказания специализированной помощи. А более высокая вероятность выявления опухолевых поражений (отношение шансов [OR] 3,42, 95% CI 1,25-10,38) коррелировала с большей продолжительностью эндоскопического исследования (> 7 минут) [27].

В связи с этим в консенсусе рекомендовано обязательное гистологическое уточнение выявленных участков неопределенной дисплазии или образований, несмотря на то, что в большинстве случаев они имеют благоприятный прогноз. На примере анализа изменений угла желудка показано, что 26,8% выявленной патологии, расцененной до резекции как неопределенная дисплазия/неоплазия, при последующем морфологическом анализе операционного материала перекалифицировалось в аденому и ранний рак желудка [28].

Пациентам с диагностированной неопределенной дисплазией/ неоплазией или внутрислизистой карциномой, выявленных при неприцельной биопсии (без видимых изменений СО при эндоскопическом осмотре) рекомендовано повторное исследование cito! с использованием эндоскопии высокого разрешения с хромоэндоскопией (с красителем или виртуальной) в специализированном экспертном центре, с повторным исследованием, при отсутствии изменений на этом диагностическом этапе, спустя 6 месяцев (наличие в первичном биоптате дисплазии высокой степени) – 12 месяцев (наличие в первичном биоптате дисплазии низкой степени), с коррекцией плана дальнейшего наблюдения в зависимости от выраженности и распространенности предраковых изменений СО желудка (Рис 1.) [6].

Оценка экономической эффективности наблюдения пациентов с предраковыми состояниями желудка показала свою целесообразность в регионах с средним и высоким риском заболеваемости РЖ. Areia et al., сравнивая экономическую эффективность трех подходов эндоскопического наблюдения (с интервалами в 3, 5 или 10 лет) у пациентов с распространенной предраковой патологией в возрасте 50-75 лет, показал, что эндоскопический контроль с периодичностью в 3 года был не только более экономически оправданным по сравнению с отсутствием диспансерного наблюдения, но и превосходил по экономическим показателям наблюдение с 5- и 10-летними интервалами [32].

Что касается эндоскопического скрининга рака желудка среди населения в целом, в настоящее время он применяется только в группах высокого риска, таких как в Японии и Корее, и уже опубликовано несколько экономических исследований, доказывающих его экономическую эффективность [34].

Эффективность регулярного эндоскопического наблюдения, рекомендованного руководством MAPS I при распространенной атрофии или КМ (неполной КМ типа III), позволяющего диагностировать РЖ на ранних стадиях, поддающийся в большинстве случаев эндоскопической резекции, была подтверждена последующими исследованиями, продемонстрировавшими, что стадии III/IV OLGA и I-IV OLGIM являются независимыми факторами риска развития РЖ, особенно кишечного типа [29]. При этом отношение шансов развития РЖ для разных стадий атрофии и КМ составило: 2,09 для OLGA III, 2,04 для OLGA IV; 2,38 для OLGIM I, 2,97 для OLGIM II, 7,89 для OLGIM III, 13,20 для OLGIM IV [30]. Для пациентов с высокими стадиями атрофического гастрита (выраженная, распространенная атрофия или КМ, OLGA III/IV / OLGIM I/IV стадий) было рекомендовано проводить эндоскопию высокого разрешения с биопсией каждые 3 года. Такая же частота обследования, при использовании хромоэндоскопии, была рекомендована и пациентам с КМ (неполной КМ) при наличииотягощенного семейного анамнеза по РЖ или хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*.

При фокальной атрофии или КМ, ограниченной антральным отделом, распространенность которой в популяции может достигать 25%, авторы консенсуса посчитали необоснованным рекомендовать постоянное наблюдение, поскольку риск РЖ в этом случае, по сравнению с больными без КМ или с фокальной атрофией повышается незначительно [11].

Лица с аутоиммунным гастритом и пернициозной анемией, имеющие повышенный риск развития некардиальной аденокарциномы желудка (ОР 2,18, 95% ДИ 1,94-2,45) и карциноидных опухолей желудка (ОР 11,43, 95% ДИ 8,90-14,69), эндоскопический мониторинг был рекомендован каждые 3-5 лет. Эти рекомендации основывались на результатах последнего мета-анализа 27 исследований, расчетный показатель заболеваемости РЖ в котором составил 0,27% на человека в год, а общий ОР рака желудка при пернициозной анемии достигал 6,8 (95% ДИ 2,6-18,1) [31].

В продолжение положений Маастрихтского консенсуса V и Киотского соглашения, в руководстве MAPS II эрадикация *H. pylori* у пациентов с неатрофическим гастритом и минимальными атрофическими изменениями рассматривается как оптимальный терапевтический подход в лечении неатрофического хронического гастрита, регрессии атрофии и снижении риска развития РЖ. При этом указывается, что максимальный эффект эрадикации *H. pylori* будет достигаться у пациентов с неатрофическим гастритом, значительно снижаясь при выраженной атрофии. В присутствии КМ, несмотря на уменьшение выраженности воспаления и атрофии, эрадикация *H. pylori* к значимому снижению риска развития РЖ, по крайней мере в краткосрочной перспективе, приводить не будет. В связи с этим вопрос о назначении эрадикационной терапии в ру-

ководстве рекомендуется всегда рассматривать как можно раньше [6].

Использование НПВП и наблюдение пациентов

Более низкий уровень заболеваемости РЖ у пациентов, принимающих ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), отмеченные в ранее опубликованных мета-анализах (2003, 2010), нашли свое подтверждение в последующих клинических исследованиях, проведенных после публикации MAPS I [32].

Однако, на примере целекоксиба, отсутствовало статистически значимое влияние данной группы препаратов на риск заболеваемости РЖ. Эффект приема НПВП на прогрессию предраковых состояний желудка оказался незначительным, не сравнимым по эффективности с эрадикационной терапией. Учитывая, тяжесть побочных эффектов, возникающих на фоне приема НПВП, несмотря на способность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 замедлять развитие предраковой патологии желудка, все это не позволило рекомендовать их назначение с целью канцеропревенции. В качестве исключения допускается назначение низких доз аспирина, имеющего оптимальный профиль безопасности и разнонаправленные клинические эффекты: снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение риска развития рака различных локализаций.

Литература

1. de Vries A.C., van Grieken N.C., Looman C.W. et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952
2. Lahner E., Esposito G., Pilozzi E. et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 856-865
3. Рак желудка. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии. 2018.
4. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A.C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94;
5. Bisschops R., Areia M., Coron E. et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2016; 48: 843-864;
6. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019 Apr;51(4):365-388.;
7. Kapadia C.R. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: S29-36;
8. Carneiro F., Machado J.C., David L. et al. Current thoughts on the histopathogenesis of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 101-102;
9. Cotruita B., Gheorghe C., Iacob R. et al. The orientation of gastric biopsy samples improves the inter-observer agreement of the OLGA staging system. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; 26: 351-356;
10. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21: 579-587, Epub 2018 Feb 19;
11. Mera R.M., Bravo L.E., Camargo M.C. et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut* 2018; 67: 1239-1246, Epub 2017 Jun 24;
12. Pimentel-Nunes P., Mourao F., Veloso N. et al. Long-term follow-up

- after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. *Endoscopy* 2014; 46: 933-940
13. Zhao G., Xue M., Hu Y. et al. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0132699
14. Panteris V., Nikolopoulou S., Lountou A. et al. Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 594-601
15. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Lage J. et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy* 2016; 48: 723-730
16. Ang T.L., Pittayanon R., Lau J.Y. et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for 45
17. Tanaka K., Toyoda H., Kadowaki S. et al. Surface pattern classification by enhanced-magnification endoscopy for identifying early gastric cancers. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 430-437 detection of gastric lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1473-1478
18. Zhang Q., Wang F., Chen Z.Y. et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016; 19: 543-552
19. Kikuste I., Marques-Pereira R., Monteiro-Soares M. et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1108-1117
20. Lee J.W., Lim L.G., Yeoh K.G. Advanced endoscopic imaging in gastric neoplasia and preneoplasia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000105
21. Kim Y.I., Kook M.C., Cho S.J. et al. Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter* 2017;
22. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 424-431
23. Capelle L.G., de Vries A.C., Haringsma J. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1150-1158
24. Dinis-Ribeiro M., Yamaki G., Miki K. et al. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004; 11: 141-147
25. Yoshida T., Kato J., Inoue I. et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer* 2014; 134: 1445-1457
26. Pimenta-Melo A.R., Monteiro-Soares M., Libanio D. et al. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1041-1049
27. Teh J.L., Tan J.R., Lau L.J. et al. Longer examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 480-487.e2
28. Goo J.J., Choi C.W., Kang D.H. et al. Risk factors associated with diagnostic discrepancy of gastric indefinite neoplasia: Who need bloc resection? *Surg Endosc* 2015; 29: 3761-3767
29. Cho S.J., Choi I.J., Kook M.C. et al. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1292-1302
30. Kodama M., Murakami K., Okimoto T. et al. Histological characteristics of gastric mucosa prior to *Helicobacter pylori* eradication may predict gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1249-1256
31. Vannella L., Labner E., Osborn J. et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 375-382
32. Tian W., Zhao Y., Liu S. et al. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19: 288-298
33. Areia M., Dinis-Ribeiro M., Rocha Goncalves F. Cost-utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter* 2014; 19: 425-436
34. Areia M., Carvalho R., Cadime A.T. et al. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter* 2013; 18: 325-337

Лечение хронического вирусного гепатита С согласно новым рекомендациям Европейского общества по изучению печени 2020 г. (EASL recommendations on treatment of hepatitis C, 2020)

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

Treatment of chronic viral hepatitis C according to the new guidelines of the European Society for the Study of the Liver 2020

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

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, цирроз печени, трансплантация печени межлекарственное взаимодействие.

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

Резюме

Лечение хронического вирусного гепатита С согласно новым рекомендациям Европейского общества по изучению печени 2020 г. (EASL recommendations on treatment of hepatitis C, 2020)

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

Статья посвящена новым Европейским рекомендациям 2020 г. по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С. С учетом появления новых эффективных пангенотипных препаратовПППД появилась возможность не определять генотип вируса С перед началом лечения в регионах и группах пациентов, где это затруднительно. Для правильного выбора схемы противовирусной терапии и тактики наблюдения после лечения с целью предотвращения развития ГЦК необходимо до назначения оценить стадию фиброза с помощью эластометрии или любой панели биомаркеров фиброза. При наличии продвинутого фиброза и признаков портальной гипертензии оценить класс ЦП (по классификации Child-Pugh). Эффективность новых схем терапии чрезвычайно высока и на стадии цирроза печени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, цирроз печени, трансплантация печени межлекарственное взаимодействие

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

Шелихова Елена Олеговна – кандидат медицинских наук, 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 ya.shelih@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

Treatment of chronic viral hepatitis C according to the new guidelines of the European Society for the Study of the Liver 2020

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

The article is devoted to the new 2020 European guidelines for the diagnosis and treatment of chronic viral hepatitis C. Due to appearance of new effective pangenotypic DAA drugs, it became possible not to determine the C virus genotype before starting treatment in regions and patient groups where it is difficult. For the correct choice of antiviral therapy regimen and follow-up tactics after treatment in order to prevent the development of HCC before prescribing it is necessary to assess the stage of fibrosis using elastometry or any panel of fibrosis biomarkers. In the presence of advanced fibrosis and signs of portal hypertension, assess the cirrhosis class (according to the Child-Pugh classification). The effectiveness of new therapy regimens is extremely high at the stage of liver cirrhosis.

Key words: chronic hepatitis C, liver fibrosis, liver cirrhosis, liver transplantation drug-drug interactions

Сокращения

ПППД- препараты прямого противовирусного действия; ЦП- цирроз печени; ГЦК- гепатоцеллюлярная карцинома; ВГС-вирус гепатита С; ВГВ- вирус гепатита В; ВГА- вирус гепатита А; ЖНВЛП- жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; УВО- устойчивый вирусологический ответ; СКФ- скорость клубочковой фильтрации; Р-гр – Р-гликопротеин, ПВТ- противовирусная терапия

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), является основной причиной хронического заболевания печени, при этом во всем мире насчитывается около 71 миллиона хронически инфицированных людей. Последнее время помощь таким пациентам значительно улучшилась благодаря более глубокому пониманию патофизиологии заболевания, развитию диагностических методов, усовершенствованию терапии и профилактики. Новые методы лечения позволяют устранить гепатит С, как серьезную угрозу общественному здоровью, в соответствии с целевым показателем Всемирной организации здравоохранения, хотя сроки и осуществимость данной программы варьируют от региона к региону. Настоящие рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени по лечению гепатита С посвящены оптимальному ведению пациентов с недавно приобретенной и хронической инфекцией ВГС [1].

«Количество выявляемых случаев заболеваемости хроническим гепатитом С в России сокращается, в 2019 году их число составило более 45 тысяч, – сообщил на пресс-конференции, посвященной Всемирному дню борьбы с гепатитом, главный внештатный инфекционист Минздрава Владимир Чуланов. – Пик хронического гепатита С в РФ был в 2009 году, и с того момента заболеваемость медленно начала снижаться. Но динамика не очень быстрая. Если мы обратим внимание на абсолютные цифры, поймем, что проблема является очень значимой для России», – добавил инфекционист [2,3].

Общее количество россиян, инфицированных ви-

русом гепатита С составляет 2,2-4,9 млн. Эксперты Международной коалиции по готовности к лечению (ИТРСru) подсчитали, что в 2019 году в России терапией были обеспечены 15 662 пациента с гепатитом С. Что составляет менее 0,5% от общего оценочного количества пациентов (3,5 млн человек) с хроническим гепатитом С. При этом 91% от совокупного бюджета на закупку препаратов для лечения гепатита С в 2019 году был потрачен на приобретение противовирусных препаратов прямого действия. Общая сумма средств, потраченных на закупку препаратов для лечения гепатита С в 2019 году, по данным ИТРСru, составила 6,8 млрд рублей – что на 29% больше, чем в 2018 году.

В отличие от 2018 года, в 2019 г. отмечается переход от интерфероновых схем лечения к безинтерфероновым. Этому способствовало решение профильной комиссии Минздрава РФ, в июле 2019 года включившей в перечень ЖНВЛП сразу две безинтерфероновые комбинации для лечения гепатита С – Мавирета (глекапревир+пибрентасвир) и Зепатира (гразопревир+элбасвир). Всего в 2019 году безинтерфероновые схемы смогли получить 10 478 человек, 3 266 пациентам был назначен пегинтерферон и рибавирин и 1 918 пациентам назначена комбинированная терапия на основе ПППД и интерферонов.

Минздрав РФ продолжает снижать объемы закупок пегинтерферона. В 2019 году это снижение составило 52%. В 2020 году закуплено в четыре раза меньше доз пегинтерферона по сравнению с 2019 годом.

НаиболеекупаемымиПППД в РФ в 2019 году стали дасабувир и омбитасвир+паритапревир+ритонавир (ТН Викайра Пак, упаковывает в РФ «РФарм»), предназначенный для лечения только 1 генотипа (31% от всех курсов). В 2020 году наиболее покупаемой стала пангенотипная схема ПППД – глекапревир+пибрентасвир. Рост доли пангенотипных схем в программах лечения в 2020 году продолжается. Препараты ПППД, используемые в настоящее время в Европе приведены в таблице 1

Препараты ПППД, для лечения HCV, одобренные в Европе.

Препарат	Дозы	Назначение
Софосбувир	Таблетки, содержащие 400 мг	Одна таблетка один раз в день
Софосбувир / велпатасвир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира и 100 мг велпатасвира	Одна таблетка один раз в день
Софосбувир / велпатасвир / воксилепрепир	Таблетки, содержащие 400 мг софосбувира, 100 мг велпатасвира и 100 мг воксилепрепира	Одна таблетка один раз в день во время еды
Глекапревир / пибрентасвир	Таблетки, содержащие 100 мг глекапревира и 40 мг пибрентасвира	Три таблетки один раз в день во время еды
Гразопревир / элбасвир	Гразопревир и элбасвир доступны в виде комбинации из двух препаратов с фиксированной дозой, содержащей 100 мг гразопревира и 50 мг элбасвира в одной таблетке.	Одна таблетка один раз в сутки

Основная цель терапии ВГС – излечить инфекцию, то есть достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО). УВО соответствует излечению от ВГС-инфекции, поскольку поздний рецидив происходит менее чем в 0,2% случаев после 6 месяцев наблюдения [4]. УВО обычно ассоциируется с нормализацией ферментов печени и улучшением или регрессом воспаления и фиброза печени, а также улучшения функции печени [5-7]. Риск развития ГЦК и уровень смертности от заболевания печени у пациентов с циррозом, достигших УВО значительно ниже по сравнению с нелечеными пациентами или с пациентами недостигшими УВО, особенно при наличии ко-факторов заболевания печени, таких как метаболический синдром, злоупотребление алкоголем и / или сопутствующая инфекция вируса гепатита В (HBV) [5-16]. ВГС также связан с рядом внепеченочных проявлений и элиминация вируса может снизить общую смертность [17-24].

Диагностика недавно перенесенного гепатита С, хронического гепатита С и повторного инфицирования ВГС

- Все пациенты с подозрением на недавно приобретенную инфекцию ВГС de novo должны быть проверены на наличие антител к ВГС и РНК ВГС или HCV core antigen в сыворотке или плазме (A1).

- Пациенты с положительными анти-HCV антителами, но отрицательным РНК ВГС или отрицательным HCV core antigen, с подозрением на недавно приобретенную инфекцию ВГС должны пройти повторное тестирование на РНК HCV через 12 и 24 недели для подтверждения окончательного клиренса (A1).

- Все пациенты с подозрением на хроническую инфекцию ВГС должны пройти тестирование на антитела к ВГС в сыворотке или плазме в качестве диагностического теста первой линии (A1).

- Если обнаруживаются антитела к ВГС у пациентов с подозрением на хроническую инфекцию ВГС, следует определить либо РНК ВГС, либо HCV

core antigen (A1).

- Следует заподозрить реинфекцию ВГС в случае повторного появления РНК ВГС или HCV core antigen после достижения УВО при наличии факторов риска инфицирования. Реинфекция подтверждается другим генотипом инфекции, или анализом на отдаленно родственный штамм того же генотипа первоначальной инфекции с помощью секвенирования с последующим филогенетическим анализом. (A1).

- Антитела к ВГС следует определять в сыворотке или плазме с помощью иммуноферментного анализа (A1).

- РНК ВГС необходимо определять в сыворотке или плазме чувствительным молекулярным методом с нижним пределом обнаружения <15 МЕ / мл (A1).

- HCV core antigen в сыворотке или плазме по данным иммуноферментного анализа является маркером репликации ВГС, который может использоваться в качестве альтернативы РНК ВГС для диагностики вирусемии ВГС (A1).

- Если чувствительные анализы РНК ВГС недоступны и / или недоступны, можно использовать качественный анализ РНК ВГС с нижним пределом обнаружения -1000 МЕ / мл (3,0 Log10 МЕ / мл) для расширения доступа к диагностике и лечению ВГС.

Цель терапии ВГС

Цель терапии – вылечить инфекцию ВГС, чтобы:

- предотвратить осложнения, включающие в себя фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, ГЦК, тяжелые внепеченочные проявления и смерть;
- улучшить качество жизни;
- предотвратить дальнейшую передачу ВГС.

Конечная точка терапии ВГС

Конечной точкой терапии ВГС является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО).

УВО – неопределяемая РНК ВГС в сыворотке или плазме через 12 недель (УВО12) или через 24 неде-

ли (УВО24) после окончания терапии, при оценке чувствительным молекулярным методом с нижним пределом обнаружения -15 МЕ / мл.

И УВО12, и УВО24 были приняты регулирующими органами в Европе и США в качестве конечных точек терапии ВГС, учитывая, что их соответствие составляет > 99% [90]

- Неопределяемый HCV core antigen в сыворотке или плазме через 12 недель (УВО12) или 24 недели (УВО24) после окончания лечения может использоваться в качестве альтернативной конечной точки терапии у пациентов с определяемым HCV core antigen до начала терапии (A1).

- Неопределяемая РНК HCV в сыворотке или плазме через 12 недель (УВО12) или 24 недели (УВО24) после окончания лечения, с использованием качественного анализа РНК ВГС с нижним пределом обнаружения -1000 МЕ / мл (3,0 Log10 МЕ / мл), может использоваться в качестве альтернативной конечной точки терапии, когда чувствительные анализы РНК ВГС недоступны (B1).

- У пациентов с выраженным фиброзом (оценка F3 по методу METAVIR) и циррозом (оценка по методу METAVIR F4) необходимо продолжить наблюдение за ГЦК, поскольку УВО снизит, но не устранил риск ГЦК (A1).

Показания к лечению: кого лечить?

- Пациентам, ранее не получавшим лечения или имевшим опыт лечения с недавно приобретенной или хронической инфекцией ВГС, необходимо незамедлительно начать лечение (A1).

- Следует рассмотреть возможность безотлагательного лечения: у пациентов со значительным фиброзом или циррозом (по шкале METAVIR F2, F3 или F4), включая компенсированный (по Чайлд-Пью класс А) и декомпенсированный (по Чайлд-Пью класс В или С) цирроз печени; у пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (например, ассоциированные с ВГС васкулитом, со смешанной криоглобулинемией, нефропатией, и неходжкинской В-клеточной лимфомой); у пациентов с рецидивом ВГС после трансплантации печени; у пациентов с риском быстрого развития заболевания печени из-за сопутствующих заболеваний (реципиенты трансплантатов органов или стволовых клеток, ко-инфекция ВГВ и/или ВИЧ, сахарный диабет); и у лиц с риском передачи ВГС (мужчины, практикующие секс с мужчинами; женщины детородного возраста, желающие забеременеть; пациенты, находящиеся на гемодиализе; лица, находящиеся в местах заключения) (A1).

- Лечение обычно не рекомендуется пациентам с ограниченной продолжительностью жизни из-за сопутствующих заболеваний, не связанных с поражением печени (B2).

Противопоказания к терапии

- Использование определенных препаратов, индуцирующих цитохром Р450 / Р-gr (таких как карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал), противопоказано при всех схемах лечения ПППД. По возможности их необходимо заменить на другие препараты. Это связано с риском значительного снижения концентраций ПППД. (A1).

- Схемы лечения, включающие ингибиторы протеазы ВГС, такие как гразопревир, глекапревир или воксилапревир, противопоказаны пациентам с декомпенсированным циррозом (класс В или С по Чайлд-Пью) и пациентам с предшествующими эпизодами декомпенсации (A1).

До назначения терапии ВГС:

- Необходимо оценить вклад сопутствующих заболеваний в прогрессирование заболевания печени и назначить соответствующую корректирующую терапию (A1).

- Необходимо оценить употребление алкоголя и злоупотребление психоактивными веществами с предоставлением консультаций специалистами при необходимости (A1).

- Следует выявлять внепеченочные проявления инфекции ВГС (A1).

- Следует проверить функцию почек, включая креатинин и СКФ (A1).

- Все пациенты должны пройти тестирование на прошлую или текущую инфекцию ВГВ, ВИЧ-инфекцию и на иммунитет к ВГА (A1).

- Пациентам, не имеющим иммунитета, следует предлагать вакцинацию против ВГВ и ВГА (A1).

Оценка степени тяжести заболевания печени

Перед началом терапии необходимо оценить тяжесть заболевания печени. Требуется диагностика стадии клинически неявного цирроза (F4 по METAVIR) или прогрессирующего фиброза (F3 по METAVIR), поскольку от этого зависит выбор схемы лечения, а также прогноз после лечения и наблюдение за ГЦК каждые 6 месяцев.

Пациенты с циррозом печени должны быть обследованы на предмет портальной гипертензии, включая варикозное расширение вен пищевода.

При хроническом гепатите С вместо биопсии печени следует использовать неинвазивные методы для оценки тяжести заболевания печени до начала лечения. При использовании эластометрии необходимо учитывать факторы, которые могут отрицательно повлиять на измерение жесткости печени, такие как ожирение, высокий уровень АЛТ или постпрандиальное исследование. Также можно использовать хорошо зарекомендовавшие себя панели биомаркеров фиброза. Среди них: (APRI) и фиброз-4 (FIB-4). Как эластометрия, так и биомаркеры хорошо подходят для идентификации цирроза, но

Межлекарственное взаимодействие препаратов ПППД

		СОФ	СОФ/ВЕЛ	СОФ/ВЕЛ/ВОКС	ГЛЕ/ПИБ	ГРАЗ/ЭЛБ
Антиретровирусные препараты	Абакавир	♦	♦	♦	♦	♦
	Эмтрицитабин	♦	♦	♦	♦	♦
	Ламивудин	♦	♦	♦	♦	♦
	Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)	♦	■*	■*	♦	♦
	Тенофовир алафенамид (TAF)	♦	♦	♦	♦	♦
	Дораверин	♦	♦	♦	♦	♦
	Эфавиренз	♦	•	•	•	•
	Этраверин	♦	•	•	•	•
	Невирапин	♦	•	•	•	•
	Рилпивирин	♦	♦	♦	♦	♦
	Атазанавир/ритонавир	♦	♦*	•	•	•
	Атазанавир/кобицистат	♦	♦*	•	•	•
	Дарунавир/ ритонавир	♦	♦*	■*	•	•
	Дарунавир/кобицистат	♦	♦*	♦*	•	•
	Лопинавир/ритонавир	♦	♦*	•	•	•
	Биктегравир/Эмтрицитабин/TAF	♦	♦	♦	♦	♦
	Каботегравир	♦	♦	♦	♦	♦
	Долутегравир	♦	♦	♦	♦	♦
	Элвитегравир/кобицистит/эмтрицитабин/TDF	♦	■*	■*	♦	•
	вир/кобицистит/эмтрицитабин/ (TAF)	♦	♦	♦	♦	•
Наркотические/рекреационные препараты	маравирок	♦	♦	♦	♦	♦
	Ралтегравир	♦	♦	♦	♦	♦
	Амфетамин	♦	♦	♦	♦	♦
	Каннабис	♦	♦	♦	♦	♦
	Кокаин	♦	♦	♦	♦	♦
	Диаморфин	♦	♦	♦	♦	♦
	Диазепам	♦	♦	♦	♦	♦
	Фентанил	♦	♦	♦	■	■
	Гамма-гидроксibuтират	♦	♦	♦	■	■
	Кетамин	♦	♦	♦	♦	♦
	MDMA (экстази)	♦	♦	♦	♦	♦
	Мефедрон	♦	♦	♦	♦	♦
	Метадон	♦	♦	♦	♦	♦
	Метамфетамин	♦	♦	♦	♦	♦
	Оксикодон	♦	♦	♦	■	■
Антидепрессанты	Фенциклидин (PCP)	♦	♦	♦	♦	♦
	Темазепам	♦	♦	♦	♦	♦
	Амитриптилин	♦	♦	♦	♦	♦
	Циталопрам	♦	♦	♦	♦	♦
	Дулоксетин	♦	♦	♦	♦	♦
	Эсциталопрам	♦	♦	♦	♦	♦
	Флуоксетин	♦	♦	♦	♦	♦
	Пароксетин	♦	♦	♦	♦	♦
Антипсихотические препараты	Сертралин	♦	♦	♦	♦	♦
	Тразодон	♦	♦	♦	♦	♦
	Венлафаксин	♦	♦	♦	♦	♦
	Амисульприд	♦	♦	♦	♦	♦
	Арипипразол	♦	♦	♦	■	■
	Хлорпромазин	♦	♦	♦	♦	♦
	Клозапин	♦	♦	♦	■	♦
	Флупентиксол	♦	♦	♦	♦	♦
	Галоперидол	♦	♦	♦	♦	♦
	Оланзапин	♦	♦	♦	♦	♦
Антиаритмические препараты	Палиперидон	♦	♦	■	■	♦
	Кветиапин	♦	♦	♦	■	■
	Рisperидон	♦	♦	♦	♦	♦
	Зуклопентиксол	♦	♦	♦	♦	♦
	Амиодарон	•	•	•	■	■
Бета-адрено блокаторы	Дигоксин	♦	■	■	■	♦
	Вернакалант	♦	♦	♦	♦	♦
	Флеканид	♦	♦	♦	♦	♦
	Атенолол	♦	♦	♦	♦	♦
Блокаторы кальциевых каналов	Бисопролол	♦	♦	♦	♦	♦
	Карведилол	♦	■	■	■	♦
	Пропранолол	♦	♦	♦	♦	♦
	Амлодипин	♦	♦	♦	♦	♦
Антигипертензивные и препараты, используемые при СН	Дилтиазем	♦	■	■	■	♦
	Нифедипин	♦	♦	♦	♦	♦
	Лозартан	♦	♦	♦	♦	♦
	Доксазин	♦	♦	♦	♦	♦
	Эналаприл	♦	♦	■	■	♦

Межлекарственное взаимодействие препаратов ПППД

Липидснижающие препараты	Аторвастатин	♦	■	•	•	■
	Безафибрат	♦	♦	♦	♦	♦
	Эзетимиб	♦	♦	■	■	♦
	Фенофибрат	♦	♦	♦	♦	♦
	Флувастатин	♦	■	•	■	■
	Гемфиброзил	♦	♦	♦	■	■
	Ловастатин	♦	■	•	•	■
	Питавастатин	♦	■	•	■	♦
	Правастатин	♦	♦	■	■	♦
	Розувастатин	♦	■	•	■	■
	Симвастатин	♦	■	•	•	■
Цитостатики	Азатиоприн	♦	♦	♦	♦	♦
	Циклоспорин	♦	♦	•	■	•
	Этанерцепт	♦	♦	♦	♦	♦
	Микофенолат	♦	♦	♦	♦	♦
	Сиролимус	♦	♦	■	■	■
	Такролимус	♦	♦	■	■	■
Антикоагулянты/ антитромбоцитарные препараты	Клопидогрел	♦	♦	♦	♦	♦
	Дабигатран	♦	■	•	•	■
	Тикогрелор	♦	■	■	■	■
	Ривароксабан	♦	■	■	■	■
	Апиксабан	♦	■	■	■	■
	Эдоксабан	♦	■	•	■	■
	Варфарин	■	■	■	■	■
Антиконвульсанты	Карбамазепин	•	•	•	•	•
	Клоназепам	♦	♦	♦	♦	♦
	Эсликарбазепин	♦	•	•	•	•
	Этосуксимид	♦	♦	♦	♦	♦
	Габапентин	♦	♦	♦	♦	♦
	Лакосамид	♦	♦	♦	♦	♦
	Ламотриджин	♦	♦	♦	♦	♦
	Леветирацетам	♦	♦	♦	♦	♦
	Лоразепам	♦	♦	♦	♦	♦
	Окскарбазепин	•	•	•	•	•
	Фенобарбитал	•	•	•	•	•
	Фенитоин	•	•	•	•	•
	Примидон	•	•	•	•	•
	Топирамат	♦	♦	♦	♦	♦
	Вальпроат	♦	♦	♦	♦	♦
	Зонисамид	♦	♦	♦	♦	♦

•	! запрещено совместное использование
■	возможно межлекарственное взаимодействие, которое требует дополнительного мониторинга, возможной корректировки дозы и интервала, между приемами препаратов
♦	не выявлено межлекарственного взаимодействия
СОФ	Софосбувир
СОФ/ВЕЛ	Софосбувир / велпатавир
СОФ/ВЕЛ/ВОКС	Софосбувир / велпатавир / воксилепревир
ГЛЕ/ЛИБ	Глекапревир / пибренатасвир
ГРАЗ/ЭЛЬБ	Гразопревир / эльбасвир

они менее эффективны при определении промежуточных степеней фиброза.

Биопсия печени может потребоваться в случаях известной или предполагаемой смешанной этиологии (например, метаболический синдром, алкогольное поражение или аутоиммунный гепатит).

Определение генотипа ВГС

• Пангенотипные схемы лечения ВГС, включая софосбувир / велпатавир и глекапревир / пибренатасвир, могут использоваться для лечения без определения генотипа и подтипа ВГС, что значительно упрощает терапию.

• Присутствие виремии, отражаемое наличием

РНК ВГС или HCV core antigen, должно быть определено до начала терапии (A1).

• Обнаружение и количественное определение РНК ВГС в сыворотке или плазме следует проводить с помощью чувствительного анализа с нижним пределом обнаружения <15 МЕ / мл (A1).

• Обнаружение РНК ВГС может быть выполнено с помощью недорогого теста с нижним пределом обнаружения <1000 МЕ / мл (3,0 Log10 МЕ / мл) в случае недоступности более чувствительных тестов (B1).

Тем не менее, идентификация определенных генотипов до начала терапии первой линии остается полезной и может потребоваться, когда планируется использовать схему, специфичную для опреде-

ленного генотипа по материальным соображениям. Генотипирование / типирование должно выполняться с помощью анализа, который точно отличает подтип 1a от 1b,

Лекарственное взаимодействие играет важную роль при назначенииПППД. Софосбувир не метаболизируется цитохромом, но транспортируется Р-гликопротеином. Лекарства, которые являются мощными индукторами Р-гликопротеина, значительно снижают концентрацию софосбувира в плазме и могут привести к снижению противовирусного эффекта.

Софосбувир не следует использовать с известными индукторами Р-гликопротеина, такими как рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин или зверобой. Другие потенциальные взаимодействия могут возникать с умеренными индукторами, такими как рифабутин, окскарбазепин, рифапентин и модафинил. Схемы на основе софосбувира противопоказаны пациентам, принимающим антиаритмический амиодарон, из-за риска возникновения опасных для жизни аритмий. Межлекарственное взаимодействие препаратовПППД с другими, наиболее часто используемыми группами лекарственных средств, приведены в таблице 2.

Рекомендации по лечению

• Пациенты, ранее не получавшие лечение (нелеченные) и уже проходившие лечение, инфицированные генотипами 1a, 1b, 2, 4, 5 или 6 ВГС без цирроза, должны получать лечение: (i) комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель, или (ii) комбинация фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 8 недель (A1).

• Нелеченные пациенты, инфицированные генотипами 1a, 1b, 2, 4, 5 или 6 ВГС с компенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью А), должны лечиться: (i) комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель, или (ii) комбинации фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 8 недель (A1)

• Пациенты, уже проходившие лечение (леченные), инфицированные генотипами HCV 1a, 1b, 2, 4, 5 или 6 с компенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью А класс), должны лечиться: (i) комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель, или (ii) комбинацию фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель (A1).

• Нелеченные пациенты, инфицированные генотипом 3 без цирроза, должны получать: (i) комбинацию фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель или (ii) комбинацию фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 8 недель (A1).

• Пациенты, уже проходившие лечение, инфицированные генотипом 3 без цирроза печени, должны получать лечение: (i) комбинацией фиксирован-

ных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель или (ii) комбинацией фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель (A1).

• Пациенты, ранее не получавшие лечение, инфицированные генотипом 3 с компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлд-Пью), должны лечиться: (i) комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира с рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг). Или > 75 кг соответственно) в течение 12 недель, или (ii) комбинацию фиксированных доз софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в течение 12 недель, или (iii) комбинацию фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель (A1).

• Пациенты, ранее не получавшие лечение, инфицированные генотипом 3 с компенсированным циррозом (по Чайлд-Пью класс А), лечение глекапревира / пибрентасвира можно сократить до 8 недель, но для принятия этой рекомендации необходимы дополнительные данные (B1).

• Пациенты, уже проходившие лечение, инфицированные генотипом 3 с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью), должны получать лечение: (i) комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира с рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг или до -75 кг соответственно) в течение 12 недель, или (ii) комбинацию фиксированных доз софосбувира, велпатасвира и воксилапревира в течение 12 недель, или (iii) комбинацию фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира на 16 недель (A1).

• Если тестирование на резистентность проводится на исходном уровне у пациентов, ранее не получавших лечение или имевших опыт лечения, инфицированных генотипом 3 с компенсированным (класс А по Чайлд-Пью) циррозом печени, только пациенты с NS5A Y93H RAS на исходном уровне должны лечиться софосбувиром / велпатасвиром плюс рибавирин или с софосбувиром / велпатасвиром / воксилапревира в течение 12 недель, тогда как пациентов без Y93H RAS следует лечить только софосбувиром / велпатасвиром в течение 12 недель (B1).

• Пациенты, ранее не получавшие лечение, и пациенты, прошедшие лечение с генотипом 1b, без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлд-Пью), могут лечиться комбинацией фиксированных доз grazoprevira и элбасвира в течение 12 недель (A1).

• В условиях, когда анализ последовательности области NS5A посредством популяционного или глубокого секвенирования доступен, пациентам, инфицированным подтипами 1l, 4r, 3b, 3g, 6u и 6v, и другими редкими подтипами, несущими > 1 RAS (s), известными своей устойчивостью к ингибиторам NS5A, следует их учитывать при лечении комбинацией фиксированных доз софосбувира, велпатасви-

Рекомендации по упрощенной, независимой от генотипа/подтипа ВГС инфекции у взрослых пациентов с моно-инфекцией ВГС или ко-инфекцией ВГС/ВИЧ

Тип лечения	Генотип	Наличие цирроза	Предшествующее лечение	СОФ/ВЕЛ
Упрощенное лечение без определения генотипа/подтипов	Все генотипы	Нет	Нелеченные	12 недель
			Леченные	
		Компенсированный (класс А по Чайлд-Пью)	Нелеченные	
			Леченные	

ра и воксилапревира в течение 12 недель (В2).

Учитывая наличие упрощенных, независимых от генотипа/подтипа пангенотипных схем в настоящее время появилась возможность эффективного и простого лечения ВГС инфекции. Европейской ассоциацией по изучению печени предлагает следующий алгоритм назначения терапии см. таблицу 3.

Лечение хронического гепатита С у пациентов с декомпенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью В или С) с показаниями к трансплантации печени или без них

Общие принципы лечения хронического гепатита С у пациентов с декомпенсированным (по Чайлд-Пью В или С) циррозом печени или с компенсированным циррозом (Чайлд-Пью А), но с предшествующими эпизодами декомпенсации

- Пангенотипные схемы на основе ПППД без интерферона являются наиболее подходящими вариантами для пациентов с декомпенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью класс В или С). Однако использование ингибиторов протеазы противопоказано пациентам с декомпенсированным циррозом печени или с предшествующими эпизодами декомпенсации из-за значительно более высокого воздействия лекарств и риска токсичности. [24] Таким образом, комбинация фиксированных доз софосбувира и велпатавира является наиболее подходящей. лечение выбора для пациентов с декомпенсированным циррозом (по Чайлд-Пью В или С класс) или с компенсированным (по Чайлд-Пью класс А) циррозом с предшествующими эпизодами декомпенсации.

- Пациенты с декомпенсированным циррозом печени (по Чайлд-Пью класс В или С) и пациенты с компенсированным циррозом (по Чайлд-Пью класс А) с предыдущими эпизодами декомпенсации должны лечиться комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатавира с рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов с

массой тела менее 75 кг или > 75 кг соответственно) в течение 12 недель (А1).

- У пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) рибавирин можно начинать с дозы 600 мг в день, а затем дозу корректировать в зависимости от переносимости (В1).

- Пациенты с декомпенсированным (по Чайлд-Пью класс В или С) циррозом печени, и пациенты с компенсированным (по Чайлд-Пью класс А) циррозом с предыдущими эпизодами декомпенсации с противопоказаниями к применению рибавирина или с плохой переносимостью рибавирина во время лечения должны получать фиксированную дозу. комбинация софосбувира и велпатавира в течение 24 недель без рибавирина (А1).

Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) с показаниями к трансплантации печени или без нее

Пациенты с декомпенсацией (по Чайлд-Пью класс В или С)

цирроз печени, не включенный в лист ожидания трансплантации печени и не имеющий сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на их выживаемость, следует лечить безотлагательно (А1).

- Пациенты с декомпенсацией (по Чайлд-Пью класс В или С)*

цирроз без ГЦК, ожидающий трансплантации печени с показателем MELD <18-20, следует лечить до трансплантации печени (А1).

- Пациенты с декомпенсацией (по Чайлд-Пью класс В или С)*

цирроз печени с показанием к лечению следует лечить комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатавира плюс рибавирин в зависимости от веса ежедневно (1000 или 1200 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг или > 75 кг соответственно) в течение 12 недель. Рибавирин можно начинать с дозы 600 мг в день, а затем дозу коррек-

тировать в зависимости от переносимости (A1).

• **Пациенты с декомпенсацией (по Чайлд-Пью класс В или С)**

Цирроз печени с показаниями к лечению с противопоказаниями к применению рибавирина или с плохой переносимостью рибавирина при лечении следует лечить комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 24 недель без рибавирина (B1).

• **Пациенты с декомпенсацией (по Чайлд-Пью класс В или С)**

• цирроз без ГЦК, ожидающий трансплантации печени с оценкой MELD -18-20, следует сначала трансплантировать без противовирусного лечения, а инфекцию ВГС следует лечить после трансплантации печени (B1).

• Если время ожидания в списке трансплантатов превышает 6 месяцев, пациенты с декомпенсированным циррозом печени (по шкале Чайлд-Пью класс В или С) без ГЦК, ожидающие трансплантации печени с показателем MELD -18-20, должны пройти лечение до трансплантации, в зависимости от местных обстоятельств (B1).

Все пациенты с рецидивом ВГС-инфекции после трансплантации должны пройти лечение (A1).

• Лечение следует начинать рано после трансплантации печени, в идеале как можно раньше, когда состояние пациента стабилизируется (обычно через первые 3 месяца после трансплантации), поскольку частота УВО12 снижается у пациентов с прогрессирующим посттрансплантационным заболеванием печени. (A1).

• Фиброзирующий холестатический гепатит или наличие умеренного или обширного фиброза или портальной гипертензии требуют срочного противовирусного лечения (A1).

• Пациенты с посттрансплантационным рецидивом гепатита С без цирроза или с компенсированным циррозом (по шкале Чайлд-Пью класс А) должны лечиться либо: (i) комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 12 недель (без необходимости в иммунодепрессантах). коррективкой дозы) или (ii) комбинация фиксированных доз глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель (с необходимостью мониторинга уровней иммунодепрессантов и коррективкой по мере необходимости во время и после окончания лечения) (B1).

• Пациенты с посттрансплантационным рецидивом ВГС с декомпенсированным (по шкале Чайлд-Пью класс В или С) циррозом должны лечиться комбинацией фиксированных доз софосбувира и велпатасвира с ежедневным рибавирином в зависимости от веса (1000 или 1200 мг для пациентов <75 кг или – 75 кг соответственно) в течение 12 недель (B1).

• Пациентам с посттрансплантационным реци-

дивом ВГС с декомпенсированным циррозом (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) рибавирин можно начинать с дозы 600 мг в день, а затем дозу корректировать в зависимости от переносимости (B1).

• Пациенты с посттрансплантационным рецидивом ВГС и декомпенсированным (по шкале Чайлд-Пью класс В или С) циррозом и противопоказаниями к рибавирину или с плохой переносимостью рибавирина во время лечения должны получать комбинацию фиксированных доз софосбувира и велпатасвира в течение 24 дней. недель без рибавирина (B1)

Заключение

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г. принята глобальная стратегия в отношении вирусных гепатитов В и С, предполагающая значительное снижение заболеваемости и смертности от этих инфекций [25]. Обозначена также общая цель: элиминация вирусного гепатита как серьезной угрозы здоровью населения к 2030 г. Необходимыми условиями для реализации глобальной стратегии ВОЗ являются: упрощение и стандартизация диагностики и терапии, децентрализация медицинской помощи, облегчение доступа к обследованию и лечению. В качестве способа упрощения терапии ВОЗ рекомендует использовать для лечения пациентов в возрасте 18 лет и старше пангенотипных комбинацииПППД (софосбувир / велпатасвир, софосбувир + даклатасвир, глекапревир / пибрентасвир) [26].

Для подтверждения этиологии заболевания, определения показаний к проведению ПВТ и оценки ее эффективности вполне достаточно качественного исследования крови на наличие РНК ВГС методом ПЦР. Необходимости в количественном определении вирусной нагрузки (как исходно, так и в процессе ПВТ) нет. Определение генотипа и субтипа ВГС (генотипа 1) до начала лечения целесообразно только в случае выбора генотип-специфичных вариантов ПВТ. Терапию с использованием пангенотипных схем можно начинать без уточнения генотипа и субтипа вируса. Проведение тестирования на наличие мутаций устойчивости у пациентов, ранее не получавшихПППД, нецелесообразно. Исследование профиля резистентности может быть полезно только при планировании повторного курса ПВТ для больных, не достигших УВО послеПППД-содержащей терапии (особенно – для лиц, не ответивших на ингибитор-NS5A-содержащие режимы).

Литература

1. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the seriesq. J Hepatol 2018;69: 461-511.
2. <https://vademec.ru/news/2020/07/27/v-2019-godu-terapiyu-po-luchili-menee-0-5-infitsirovannykh-gepatitom-s-v-rossii/>
3. С.Н.Бацких и др. / Инфекционные болезни, 2019, т. 17, №4, с. 62-68
4. Sarrazin C, Isakov V, Svarovskaia ES, Hedskog C, Martin R, Choudhary K, et al. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients

- with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clin Infect Dis* 2017;64:44-52.
5. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-1464.
6. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Chorney D, Semmler G, Stattermayer AF, et al. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferon-free therapy. *Hepatology* 2020;71:1023-1036.
7. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londono MC, Hernandez-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2018;67:1683-1694.
8. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;57:964-973.
9. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert V, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-2593.
10. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* 2016;64:1217-1223.
11. Nabon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017;152:142-156.
12. Kannal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017;153:996-1005.
13. Ioannou GN, Green PK, Beste LA, Mun EJ, Kerr KF, Berry K. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. *J Hepatol* 2018;69:1088-1098.
14. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2018;155:411-421.
15. Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re 3rd V, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: an ERCHIVES study. *Hepatology* 2018;67:2244-2253.
16. Kannal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology* 2020;71:44-55.
17. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extra-hepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149:1345-1360.
18. Cacoub P, Commarmond C, Sadoun D, Desbois AC. Hepatitis C virus infection and rheumatic diseases: the impact of direct-acting antiviral agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:123-132.
19. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-2212.
20. Caviglia GP, Sciacca C, Abate ML, Olivero A, Rosso C, Touscoz GA, et al. Chronic hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disorders: mixed cryoglobulinemia syndrome, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:742-747.
21. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol* 2016;65:S95-S108.
22. Younossi ZM. Hepatitis C infection: a systemic disease. *Clin Liver Dis* 2017;21:449-453.
23. Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang LY, Brown EL, et al. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut* 2018;67:553-561.
24. Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, Dieterich D, Flisiak R, Roberts SK, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2017;24:936-943.
25. WHO. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016-2021 гг. [Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021]. URL: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>
26. WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. ISBN: 978-92-4-155034-5. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>

Рекомендации Европейского кардиологического общества 2019 года по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии (продолжение)

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

Recommendations of the European society of cardiology 2019 for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism

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

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

Ключевые слова: Европейские рекомендации, острая тромбоэмболия (ТЭ), легочная гипертензия, стратификация риска, диагностика, лечение, профилактика рецидива, посттромбоэмболический синдром.

Резюме

Рекомендации Европейского кардиологического общества 2019 года по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии (продолжение)

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

Новые рекомендации, представленные на ежегодном конгрессе Европейского кардиологического общества в 2019 году, расширили представления о ведении больных с предполагаемой и верифицированной острой тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). В рекомендациях широко

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

освещаются вопросы стратификации риска (указаны ценность фиксированных и скорректированных по возрасту значений уровня D-димеров и роль ранней диагностики дисфункции правого желудочка (ПЖ) в стратификации риска), стратегия лечения в острой фазе заболевания с учетом прогностических критериев и гемодинамической стабильности пациента (выбор наиболее оптимальной тактики лечения с учетом клинических шкал риска, сопутствующей патологии и наличия дисфункции ПЖ). Обсуждаются варианты длительности и режимов антикоагулянтной терапии для предупреждения рецидива заболевания (перспективы применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в качестве альтернативы антивитамино-К препаратам), ведение пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии на фоне онкологических заболеваний (в качестве альтернативы низкомолекулярным гепаринам (НМГ) у пациентов с активным раком может быть использованы ривароксан или эдоксан), во время беременности (при выявлении ТЭЛА высокого риска у беременных должно быть рассмотрено проведение тромболизиса или эмболектomie), а также подходы к ранней диагностике и ведению больных с посттромбоэмболическим синдромом (через 3-6 мес. после эпизода ТЭЛА необходимо оценить состояние пациентов: наличие легочной гипертензии, симптомы, функциональный статус, при необходимости – уровень NT-proBNP).

Ключевые слова: Европейские рекомендации, острая тромбоэмболия (ТЭ), легочная гипертензия, стратификация риска, диагностика, лечение, профилактика рецидива, посттромбоэмболический синдром.

Abstract

Recommendations of the european society of cardiology 2019 for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism

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

New recommendations presented at the annual Congress of the European society of cardiology in 2019 have expanded the understanding of the management of patients with suspected and verified acute pulmonary embolism. The recommendations cover the issues of risk stratification (the value of fixed and age-adjusted values of D-dimer levels and the role of early diagnosis of right ventricular dysfunction in risk stratification), the treatment strategy in the acute phase of the disease, taking into account prognostic criteria and hemodynamic stability of the patient (the choice of the most optimal treatment strategy taking into account clinical risk scales, concomitant pathology and the presence of right ventricular dysfunction). Options for the duration and modes of anticoagulant therapy to prevent relapse are discussed (prospects for the use of direct oral anticoagulants as an alternative to anti-vitamin-K drugs), management of patients with acute pulmonary embolism against the background of cancer (as an alternative to low-molecular-weight heparins in patients with active cancer, rivaroxban or edoxaban can be used) and during pregnancy (if high-risk PE is detected in pregnant women, thrombolysis or embolectomy should be considered, direct oral anticoagulants are contraindicated during pregnancy and lactation), as well as approaches to early diagnosis and management of patients with post-thromboembolic syndrome (3-6 months after a PE episode, it is necessary to assess the condition of patients: the presence of pulmonary hypertension, symptoms, functional status, and, if necessary, the level of NT-proBNP).

Key words: guidelines of the European Society of Cardiology, acute pulmonary thromboembolism, risk stratification, diagnostics, treatment, prevention of the recurrent thromboembolism, postthrombotic syndrome

В конце августа этого года были опубликованы и одновременно доложены на Европейском конгрессе кардиологов обновленные рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). С момента выпуска предыдущей версии рекомендаций прошло 5 лет – за это время завершились несколько крупных исследований, посвященных терапии ТЭЛА, результаты которых нашли отражение в обсуждающемся документе. Диагностический алгоритм ТЭЛА для пациентов со стабильной гемодинамикой, основывающийся на вероятностной оценке при помощи шкал, не претерпел существенных изменений. Так, в случае низкой или промежуточной вероятности ТЭЛА следует оценить уровень D-димера. Далее, те-

перь для всех пациентов с подтвержденной ТЭЛА, имеющих низкий риск по шкале PESI/sPESI, рекомендована оценка функции правого желудочка (ПЖ) или маркеров повреждения миокарда (тропонин или натрийуретические пептиды). Для пациентов с нестабильной гемодинамикой и подозрением на ТЭЛА диагностический алгоритм также не изменился, однако было дано четкое определение ситуаций, считающихся «гемодинамической нестабильностью», связанной с ТЭЛА высокого риска. Основным изменением в медикаментозной терапии ТЭЛА стало предпочтительное назначение прямых пероральных антикоагулянтов перед варфарином (класс I).

Прямые оральные антикоагулянты и возможность применения редуцированных доз для продленной антикоагулянтной терапии

Антикоагулянтная терапия является основным методом консервативного лечения ТЭЛА, носит пролонгированный характер и аналогична таковой при тромбозе глубоких вен. В последнее десятилетие выбор препаратов для перорального применения существенно расширился и был дополнен новой группой — прямыми ингибиторами факторов свертывания крови (ПОАК; в аббревиатуре Рекомендации ESC/ERS 2019 года — NOAC (s) — Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (s), которые могут быть препаратами выбора вместо антагонистов витамина К (АВК) (группа монокумаринов — варфарин)). Что же нового несут в себе ESC рекомендации 2019 года по диагностике и лечению острой ТЭЛА? ПОАК однозначно определены как препараты выбора для лечения ТЭЛА при отсутствии противопоказаний к их назначению. В качестве альтернативы рассматриваются АВК препараты (класс I, уровень А) [1]. Отдельно рассматриваются ситуации ТЭЛА высокого риска и отдельные случаи промежуточного риска, клиническое решение при которых должно приниматься в составе междисциплинарной команды в зависимости от ресурсов и опыта, доступных в каждом лечебно-профилактическом учреждении (класс II, уровень А).

Более строгие правила представлены в разделе «Что делать и что нельзя делать на основании данных рекомендаций» ('What to do' and 'What not to do' messages from the Guidelines), все позиции раздела имеют I или III класс рекомендаций, а также уровень доказанности А: ПОАК (апиксабан, дабигатран или ривароксабан) предпочтительны в выборе лечебной тактики при острой ТЭЛА по сравнению с АВК-препаратами. Однако их нельзя использовать при тяжелой почечной недостаточности и при наличии антифосфолипидного синдрома.

Длительность антикоагулянтной терапии — один из основных тактических вопросов в лечении первого эпизода ТЭЛА. Рекомендации ESC 2019 года на основании накопившейся доказательной базы уделяют большое внимание и вносят определенность в вопрос длительности антикоагулянтной терапии при ТЭЛА, посвящая ей отдельную главу. Задачи антикоагулянтной терапии разделены на 2 части: лечение в острой фазе ТЭЛА, на сроке 6 месяцев и предупреждение повторных эпизодов на длительный срок. Отмечено, что если у пациента с первым эпизодом венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в варианте ТЭЛА и тромбоза глубоких вен заболевание рецидивирует как ТЭЛА, то оно имеет двукратно повышенный риск фатального исхода по сравнению с рецидивом тромбоза глубоких вен.

Отдельно обозначено мнение экспертов относительно тромбофилии. К клинически значимым в

развитии ТЭЛА и последующих рецидивов отнесены подтвержденный дефицит естественных антикоагулянтов — антитромбина, протеина С и протеина S, гомозиготное носительство мутаций — гена фактора V (Leiden) и гена протромбина G20210A. На основании этого рассмотрена целесообразность тестирования на наличие указанных позиций (плюс наличие антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта) у лиц, перенесших ТЭЛА в возрасте <50 лет, при условии отсутствия идентифицируемого фактора риска, и особенно при наличии семейной истории венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). К сожалению, в рекомендациях не указаны сроки проведения тестирования в соответствии с фазой ТЭЛА и не обозначена опасность получения ложноположительных результатов (за исключением генетического анализа) в остром периоде тромбоэмболии и на фоне антикоагулянтной терапии.

В рекомендациях приведены некоторые предиктивные модели определения риска повторного эпизода ТЭЛА (шкала Vienna, HERDOO2, DASH tool, DAMOVES, Ottawa), но польза их клинического применения окончательно не определена [2].

Риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии присущ в большей мере АВК-препаратам (примерно 3% в год), но на 40% снижен при использовании ПОАК. К основным доказанным факторам риска отнесены: возраст >75 лет, предшествующие кровотечения (не ассоциированные с устранимыми или курабельными причинами) или анемия, активный раковый процесс, ранее перенесенный инсульт (геморрагический или ишемический), хроническая болезнь почек или печени, сопутствующая антиагрегантная терапия или прием нестероидных противовоспалительных препаратов, другие тяжелые острые или хронические заболевания, недостаточный контроль антикоагулянтной терапии (если необходим). В рекомендациях представлены шкалы оценки риска кровотечений (OBRI, RIETE, HAS-BLED, VTE-BLED, Kuijer и другие), которые могут быть использованы наряду с выявлением и оценкой отдельных причин в момент начала лечения антикоагулянтами. Также указана необходимость регулярно (например, один раз в год у пациентов с низким риском и каждые 3 или 6 месяцев у пациентов с высоким риском) переоценивать риски кровотечений. Оценка риска должна использоваться для выявления и лечения модифицируемых факторов и суммарно может повлиять на принятие решений о продолжительности и режиме/дозе приема антикоагулянтов после острой ТЭЛА.

Однозначно новым является четкое указание на возможность применения сниженных доз ПОАК (апиксабана и ривароксабана) для продленной антикоагулянтной терапии при наличии риска рецидива, низкого риска кровотечений и с учетом предпочтений пациента. Рекомендации по длительности антикоагулянтной терапии (кроме онкологических больных) суммированы в таблице 1 [1].

Особенности ведения пациентов с острой ТЭЛА на фоне беременности и у пациентов с онкологическими заболеваниями

Венозная тромбоэмболия и, в частности, ТЭЛА являются одними из наиболее распространенных причин материнской летальности в развитых странах. Возникновение физиологической гиперкоагуляции на фоне эндотелиальной дисфункции и активации системы цитокинов предрасполагает к патологическому тромбообразованию, которое, в свою очередь, приводит к нарушениям микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе, в результате чего страдают и мать, и плод. По сравнению с небеременными женщинами риск тромбообразования во время беременности возрастает до десяти раз, достигая максимума в послеродовом периоде.

По сравнению с предыдущими Европейскими рекомендациями 2014 года, раздел, посвященный диагностике ТЭЛА во время беременности значительно расширен, а также подвергся некоторому пересмотру, что, вероятно, связано как с развитием диагностических возможностей за прошедший период, так и накопленным опытом в ведении данной группы пациентов. Впервые разработан и представлен графический алгоритм обследования беременной женщины при подозрении на ТЭЛА, при этом сделан отдельный акцент на предпочтительном использовании методов современной визуализации, позволяющий добиться максимально низкого уровня облучения как матери, так и плода. Как и в Европейских рекомендациях по ведению беременных с сердечно-сосудистой патологией 2018 года, обследование при подозрении на ТЭЛА рекомендовано начинать с выполнения рентгенографического исследования грудной клетки и ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей с компрессионными пробами. При отсутствии признаков патологических изменений рекомендовано продолжить диагностический поиск с помощью лучевых визуализирующих методик [2]. В Рекомендациях 2019 года отмечено, что в настоящее время появились методы, позволяющие уменьшить воздействие излучения без ущерба для качества изображения. К ним относятся уменьшение анатомического охвата сканирования, снижение киловольтаж, использование альтернативных методов реконструкции, а также сокращение периода мониторинга контрастного компонента. В связи с этим при использовании современных методов КТ-визуализации доза экспозиции на материнскую грудь оценивается как средняя доза и составляет 3-4 мГр, а влияние на риск развития рака у матери при использовании таких технологий оценивается как незначительное (по данным литературы, риск возникновения рака в течение жизни увеличивается на 1,0003-1,0007). Таким образом, избегать выполнения КТ-АПГ только на основании увеличения вероятности развития рака груди у матери не является обоснованным. Отмечено, что обе методики, как перфузионная сцинтиграфия легких,

так и КТ-АПГ, сопоставимы по уровню информативности и безопасности и одинаково могут быть рекомендованы для исключения ТЭЛА во время беременности, а выбор методики обследования должен определяться наличием опытных специалистов и имеющимися ресурсами медицинских учреждений. Также обсуждаются возможности использования таких методик, как вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких и МРТ с гадолинием. Однако в связи с недостаточным количеством данных по безопасности их использование у беременных не рекомендуется. Также, по-прежнему, рутинно не рекомендовано выполнение инвазивной АПГ в связи с высокой экспозицией плода (2,2-3,7 мЗв).

Вопрос диагностической значимости D-димера во время беременности до сих пор остается открытым и дискуссионным. Как известно, во время беременности уровень D-димера прогрессивно увеличивается и в третьем триместре беременности превышает пороговое значение «исключения» венозной тромбоэмболии почти у четверти беременных женщин. В настоящих рекомендациях предлагается выполнять оценку уровня D-димера вместе со стратификацией риска для исключения ТЭЛА во время беременности или в послеродовом периоде (IIa B), однако не обозначаются пороговые значения, на которые следует ориентироваться.

Впервые в рекомендациях обсуждаются возможности тромболитической терапии: беременным с ТЭЛА высокого риска может быть рекомендовано выполнение тромболизиса или даже хирургической тромбэктомии (IIa C). Как правило, в остром периоде лечения ТЭЛА высокого риска применяется нефракционированный гепарин, тромболитическая терапия не рекомендована в перипартальном периоде, за исключением жизнеугрожающей ТЭЛА. Что касается показаний к имплантации кава-фильтра во время беременности, то они аналогичны для небеременных пациенток, но надо отметить, что опыт их использования во время беременности ограничен, а риск, связанный с процедурой, может быть выше, чем у небеременных.

Отдельный акцент сделан на необходимости привлечения междисциплинарной бригады в планирование тактики ведения женщин с ТЭЛА в до-, пери- и послеродовом периоде. Как можно больше членов этой команды должны иметь опыт ведения ТЭЛА у данной категории пациенток, а выработка согласованного и регламентированного подхода к оказанию медицинской помощи позволяет (если позволяют сроки) обеспечить эффективный путь оказания медицинской помощи.

Появился более подробный раздел, посвященный эмболии околоплодными водами — редкого состояния, возникающего во время беременности или сразу после родов, схожего по симптоматике с ТЭЛА, и также являющегося одной из основных причин материнской летальности. Сделан акцент на трудностях диагностики: решающее значение в диагностике этого состояния играют осведомленность врача о

Длительность применения антикоагулянтов после ВТЭ/ТЭЛА у неонкологических пациентов

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательства
Всем пациентам с ТЭ рекомендована терапия антикоагулянтами ≥ 3 месяцев	I	A
У больных с эпизодом ВТЭ/ТЭЛА, связанным с крупным транзиторным/обратимым ФР, рекомендуется прекратить антикоагулянты после 3 месяцев	I	B
У больных с повторным эпизодом ВТЭ/ТЭЛА, не связанным с крупным транзиторным/обратимым ФР, рекомендуется неопределенно долгое применение ОАК	I	B
У больных с первым эпизодом ТЭЛА, не имеющих выявляемых ФР, следует рассмотреть неопределенно долгое применение ОАК	IIa	A
У больных с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с персистирующим ФР, кроме антифосфолипидного синдрома, следует рассмотреть неопределенно долгое применение ОАК	IIa	C
У больных с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с малым транзиторным/обратимым ФР, следует рассмотреть неопределенно долгое применение ОАК	IIa	C

Табл. 2

Длительность применения антикоагулянтов после ВТЭ/ТЭЛА у пациентов с онкопатологией

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательства
Для больных с ТЭЛА и раком в первые 6 месяцев следует рассмотреть НМГ в дозе, подобранной по массе тела больного, как предпочтительного по отношению к АВК	IIa	A
Для больных с ТЭЛА и раком эдоксабан следует рассмотреть как альтернативу НМГ в дозе, подобранной по массе тела больного, если нет рака ЖКТ	IIa	B
Для больных с ТЭЛА и раком ривароксабан следует рассмотреть как альтернативу НМГ в дозе, подобранной по массе тела больного, если нет рака ЖКТ	IIa	C
Для пациентов с ТЭ и раком длительная антикоагуляция (после первых 6 месяцев) должна рассматриваться в течение неопределенного периода времени или до тех пор, пока рак не будет излечен	IIa	B
У пациентов с онкологическими заболеваниями лечение непредвзвешенной ТЭ так же, как и симптоматической ТЭ, следует рассматривать, если оно включает сегментарные или более проксимальные ветви, несколько субсегментарных сосудов или один субсегментарный сосуд в сочетании с доказанной ВТЭ	IIa	B

данной патологии; это всегда клинический диагноз исключения; необходимость агрессивной тактики лечения для улучшения возможных исходов.

Наличие онкологического заболевания ассоциировано с увеличением риска ВТЭ в 4-7 раз по сравнению с общей популяцией и регистрируется у 4-18% пациентов в год с активным онкологическим процессом. Согласно стратификации факторов риска ВТЭ не только онкологическое заболевание, но и текущая химиотерапия относятся к группе факторов умеренного риска (ОШ 2-9) [1]. Риск ВТЭ различается в зависимости от характера онкологического процесса и локализации. С наибольшим риском ВТЭ, который дополнительно увеличивается в 2 раза при метастазировании, ассоциированы рак поджелудочной железы, легких, яичников, желудка, миеломная болезнь. Онкологическое заболевание у пациентов с ТЭЛА является одним из наиболее значимых факторов, усугубляющих тяжесть ТЭЛА и увеличивающих риски неблагоприятных исходов в течение 30 дней после тромботического эпизода,

в связи с чем онкопатология внесена в качестве самостоятельного фактора риска PESI в существующие рекомендации. Наличие активного онкологического процесса входит в пересмотренную шкалу Geneva клинической оценки вероятности ТЭЛА. Об «активном» онкологическом заболевании можно говорить при наличии одного из следующих критериев: обнаружение рака в течение последних 6 месяцев; наличие признаков рецидивирования/прогрессирования онкологического заболевания; факт лечения по поводу онкологического заболевания. У онкологических больных, наряду с высоким риском тромбообразования, существует и повышенный риск кровотечения, обусловленный как инвазивным опухолевым ростом с деструкцией тканей, так и сопутствующей химиотерапией, и тромбоцитопенией.

Оценка уровня D-димеров в диагностике ТЭЛА низкой вероятности у пациентов с онкологическим заболеванием имеет низкую специфичность, поскольку уровень D-димера исходно зачастую по-

вышен и ассоциирован с активностью процесса и метастазированием. Остается неясным, насколько ориентирование на возраст-зависимые уровни D-димеров увеличат диагностическую чувствительность и специфичность исключения ТЭЛА, ассоциированной с онкопатологией.

В Рекомендациях 2019 года не выделяют отдельной стратегии ведения пациентов с ТЭЛА высокого риска, ассоциированной с онкопатологией. Тем не менее проведение тромболитической терапии у пациентов с онкологическим заболеванием следует обсуждать индивидуально с учетом наличия противопоказаний и, в первую очередь, в связи с высоким риском кровотечений. Наличие опухоли или метастазов в центральную нервную систему является абсолютным противопоказанием к проведению системного тромболизиса. Данных о результатах тромбэктомии из легочной артерии при ТЭЛА высокого риска у онкологических пациентов также крайне мало.

По данным метаанализа 2015 года, включавшем 10 РКИ с участием 3242 онкологических пациентов с ВТЭ, пролонгированная терапия НМГ превосходила АВК и сопровождалась значимым снижением риска рецидива ВТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями на 40% при сопоставимом уровне риска кровотечений. Поэтому НМГ по-прежнему остаются «золотым стандартом» в лечении и профилактике рецидива ВТЭ в течение 6 месяцев после первичного события с увеличением уровня доказанности В до А (класс рекомендаций IIa) [1]. Тем не менее, абсолютное число рецидивов венозных тромбозов даже на фоне терапии НМГ остается довольно высоким (7-9%) по сравнению с пациентами без онкопатологии (1,5-3%), получающих пероральные антикоагулянты.

Впервые сформулированы рекомендации по применению ПОАК и, в частности, ривароксабана и эдоксабана, у пациентов с ВТЭ на фоне онкопатологии (Табл. 2).

Пациентам с острой ТЭЛА и онкологическим заболеванием, в особенности с опухолями желудочно-кишечного тракта, рекомендуется продолжать терапию НМГ в течение ≥ 3 -6 месяцев. Аналогичный подход следует использовать при невозможности пероральной терапии вследствие проблем с приемом или всасыванием препарата, а также у пациентов с тяжелым поражением почек. Кроме того, при совместном назначении ПОАК с рядом химиотерапевтических и антиангиогенных лекарственных препаратов может снижаться эффективность последних и увеличиваться риск кровотечений из-за повышения концентрации ПОАК в сыворотке крови, в частности Р-гликопротеиновый транспорт и метаболический путь с участием CYP3A4 подавляется гормональными препаратами, ингибиторами тирозинкиназы и, напротив, индуцируется доксорубицином, винбластином. Кроме того, для большинства ПОАК, за исключением дабигатрана, антитоты пока не вошли в клиническую практику.

У пациентов с ожидаемым низким риском кровотечения и при отсутствии опухолей желудочно-кишечного тракта выбор между НМГ и ПОАК определяется лечащим врачом с учетом предпочтений пациента [2].

Уже после выхода настоящих рекомендаций в октябре 2019 года опубликованы результаты РКИ ADAM VTE, в котором оценивалась эффективность терапии апиксабаном по сравнению с дальтепаринном у 300 онкологических пациентов с ВТЭ. Результаты данного исследования существенно отличаются от предшествующих РКИ с применением ПОАК. Так, рецидив ВТЭ наблюдался в 0,7% случаев в группе апиксабана по сравнению с 6,3% в группе дальтепарина (ОР 0,099; 95% ДИ, 0,013-0,780, $p = 0,0281$). Частота больших кровотечений или клинически значимых небольших кровотечений составляла 6% и не различалась между группами. Возможно, более низкая частота больших кровотечений в данном исследовании была обусловлена меньшим числом пациентов с раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта (4,8% в группе апиксабана и 2,7% в группе дальтепарина) по сравнению с РКИ SELECT-D [4].

В последних Рекомендациях 2019 года предложена шкала прогнозирования рецидива ВТЭ в течение первых 6 месяцев от момента первого эпизода тромбоза, которая включает в себя такие параметры, как рак молочной железы (-1 балл), стадия метастазирования I или II (-1 балл), женский пол, рак легких и предшествующие ВТЭ (+1 балл при наличии каждого параметра). Пациенты с суммой баллов ≤ 0 имеют низкий риск ($\leq 4,5\%$), тогда как пациенты с суммой баллов ≥ 1 имеют высокий риск ($\geq 19\%$) рецидива ВТЭ. Спустя 3-6 месяцев антикоагулянтную терапию можно продолжить, используя НМГ или перевести пациента на пероральные антикоагулянты. При отсутствии убедительных доказательств решение о продолжении терапии НМГ или переводе на терапию АВК или ПОАК следует принимать индивидуально после оценки успеха противораковой терапии, предполагаемого риска рецидива венозного тромбоза, риска кровотечений и предпочтений пациента. Обязательно периодически переоценивать соотношение риска и пользы продолжения антикоагулянтной терапии. Возможно, что после излечения онкологического заболевания риск рецидива ВТЭ снижается и антикоагулянты можно отменить. Однако эти критерии не всегда понятны.

Установка кава-фильтра у онкологического пациента может обсуждаться при невозможности антикоагулянтной терапии вследствие активного кровотечения или чрезмерного риска кровотечения или рецидивирования ВТЭ на фоне оптимальной антикоагулянтной терапии.

Отдаленные последствия тромбоэмболии легочной артерии

В новом руководстве ECS предлагается комплексная модель ведения пациента после перенесенной тромбоэмболии. В течение первых месяцев после перенесенного эпизода ТЭЛА проходимость легочного сосудистого русла восстанавливается у подавляющего большинства пациентов, поэтому нет необходимости в проведении рутинных ангиографических исследований. ХТЭЛГ является относительно редким событием, согласно данным проведенных наблюдательных исследований, заболеваемость ХТЭЛГ в течение первых двух лет после ТЭЛА варьирует в диапазоне от 0,1 до 9,1% (в одном из тщательно выполненных исследований заболеваемость ХТЭЛГ после тромбоэмболии составила 3,7 на 1000 пациенто-лет).

Однако, несмотря на невысокую частоту развития ХТЭЛГ, значительная доля пациентов, перенесших ТЭЛА, в ближайшие 3 года отмечают одышку и снижение переносимости физических нагрузок, то есть в большинстве случаев одышка и снижение физической выносливости не связаны с крупными резидуальными тромбами в легочных артериях, прогрессирующей легочной гипертензией или дисфункцией ПЖ. Пропорция таких пациентов через 6 месяцев после острого эпизода тромбоэмболии составляет от 20 до 75%, а у 47% пациентов отмечается снижение максимальной аэробной способности (определяемой как пиковое потребление кислорода <80% от должных величин). Проведенные исследования дают основания полагать, что основной причиной одышки после эпизода ТЭЛА у большинства пациентов является декондиционирование скелетной мускулатуры, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, а также повышенный индекс массы тела.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является крайне неблагоприятным событием, предрасполагающим к высокой летальности пациентов. В основе патогенеза ХТЭЛГ лежит фибротическая трансформация тромбов в легочных артериях, которые приводят к фиксированной механической обструкции легочных артерий, а также ремоделирование микроваскулярного русла, которые в совокупности являются причиной прогрессирующего повышения легочного сосудистого сопротивления. Клиническая картина ХТЭЛГ напоминает картину легочной артериальной гипертензии, хотя имеются некоторые особенности (чаще отмечается кровохарканье). Для постановки диагноза ХТЭЛГ необходимо подтверждение прекапиллярной легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. и давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст.) и сегментарного дефекта перфузии (предпочтительно по данным вентиляционно-перфузионного сканирования). Относительно недавно было предложено новое понятие — хроническая тромбоэмбо-

лическая легочная болезнь, то есть состояние, при котором у пациентов с резидуальными тромбами в легочных артериях и выраженными симптомами нет легочной гипертензии. В настоящее время в ряде хирургических центров таким пациентам также проводится тромбэндартерэктомия, после которой отмечается значительное улучшение состояния больных [1, 2].

В новом руководстве ECS также подчеркивается, что вентиляционно-перфузионное сканирование сохраняет свою роль как метод первой линии диагностики ХТЭЛГ, так как его чувствительность (96-97%) и специфичность (90-95%) для выявления ХТЭЛГ очень высоки.

Основной терапией при ХТЭЛГ является хирургическая операция — тромбэндартерэктомия (ТЭАЭ), которая проводится только в специализированных центрах. По данным международных регистров, ТЭАЭ значительно улучшает прогноз больных ХТЭЛГ (трехлетняя выживаемость составляет 89% у оперированных пациентов и 70% — у неоперированных).

В новом руководстве ECS особое внимание уделено относительно новому методу лечения пациентов ХТЭЛГ — баллонной легочной ангиопластике (БЛАП). Данная процедура рассматривается только у неоперабельных пациентов. Суть метода заключается в устранении обструкции субсегментарных артерий, малодоступных для прямых хирургических вмешательств (обычно требуется до 4-10 процедур). По данным регистра 7 японских центров, БЛАП приводит к снижению среднего давления в легочной артерии от 43 до 24 мм рт. ст.

Среди фармакологических препаратов в настоящее время практически во всех странах мира для терапии ХТЭЛГ (неоперабельной или резидуальной) используется один препарат — стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. В перспективе возможно одобрение и других препаратов. В частности, недавно в исследовании II фазы, антагонист рецепторов эндотелина мацитентан у пациентов с ХТЭЛГ продемонстрировал возможность снижения легочного сосудистого сопротивления и повышения физической выносливости.

В новом руководстве ECS предлагается новый комплексный алгоритм наблюдения за пациентами после эпизода ТЭЛА. Через 3-6 месяцев после острой тромбоэмболии рекомендовано провести обследование пациентов на предмет наличия (или появления) одышки и ограничения физической активности, а также оценить возможность рецидива венозных тромбоэмболий, рака и кровотечений вследствие антикоагулянтной терапии. У пациентов с персистирующей одышкой и физическими ограничениями рекомендован следующий шаг обследования — трансторакальная ЭхоКГ. У пациентов с высокой вероятностью легочной гипертензии по данным ЭхоКГ или промежуточной вероятностью легочной гипертензии в сочетании с повышенными уровнями NT-proBNP или наличием факторов риска

ХТЭЛГ, показан следующий шаг — вентиляционно-перфузионное сканирование. В случае обнаружения дефектов перфузии пациентов необходимо направить в экспертный центр ХТЭЛГ для определения дальнейшей тактики обследования и лечения. У пациентов без одышки, но с факторами риска развития ХТЭЛГ, необходимо предусмотреть дальнейшие плановые визиты, а также проведение ЭхоКГ [2].

Литература

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geer-sing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2019;1-61. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
2. Авдеев С. Н., Вавилова Т. В., Гончарова Н. С., Карелкина Е. В., Карпова Д. В., Нифонтов Е. М., Новиков В. К., Симакова М. А., Яковлев А. Н., Моисеева О. М. Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой тромбозмболии легочной артерии 2019 года: комментарии специалистов Российского кардиологического и респираторного обществ. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(6):584-603. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-584-603

торного обществ. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(6):584-603. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-584-603

3. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Abrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(11):902-910.
4. McBane R, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Asbrani A, Tafur A et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2019. doi:10.1111/jth.14662

Совместные рекомендации европейской ассоциации кардиологов и европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2020 г.

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

Joint recommendations of the European Association of cardiologists and the European Association of cardiothoracic surgeons for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation 2020

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

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

Ключевые слова: Европейский кардиологический конгресс, клинические практические рекомендации, фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты

Резюме

Совместные рекомендации европейской ассоциации кардиологов и европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2020 г.

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

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

Европейская ассоциация кардиологов совместно с Европейской ассоциацией кардио-торакальных хирургов представили обновленные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. В рекомендациях 2020 г. четко сформулированы требования к верификации фибрилляции предсердий, предложен подход к формированию комплексной характеристики заболевания по четырём позициям, который обозначен как 4S-AF (Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity).

В лечении фибрилляции предсердий Европейские рекомендации 2020 г. предусматривают ABC-подход, где А – антикоагулянтная профилактика тромбозомболических осложнений, В – контроль симптомов заболевания и С – выявление и лечение коморбидной патологии. Подчеркнуто, что паттерн фибрилляции предсердий (впервые диагностированная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная) не должен определять показания для антикоагулянтной профилактики. Решение данного вопроса определяется уровнем риска по шкале CHA₂DS₂-VASc. Риск кровотечения при отсутствии абсолютных противопоказаний к терапии антикоагулянтами не должен определять решение вопроса об их использовании. Ранняя кардиоверсия проводится на фоне начала антикоагулянтной терапии. У большинства пациентов рекомендуется до проведения кардиоверсии проведение антикоагулянтной терапии не менее 3 недель. После успешной кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий продолжительностью более 24 часов терапевтическая антикоагуляция должна продолжаться как минимум 4 недели.

Ключевые слова: Европейский кардиологический конгресс, клинические практические рекомендации, фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты.

Abstract

Joint recommendations of the European Association of cardiologists and the European Association of cardiothoracic surgeons for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation 2020

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

The European Association of cardiologists together with the European Association of cardiothoracic surgeons presented updated recommendations for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. The 2020 recommendations clearly state the requirements for atrial fibrillation diagnosis verification, and propose an approach to the formation of a complex characteristic of the disease in four positions, which is designated as 4S-AF (Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity).

In the treatment of atrial fibrillation, the European recommendations 2020 provide for an ABC approach, where A – anticoagulant prevention of thromboembolic complications, B – control of symptoms of the disease, and C-detection and treatment of comorbid pathology. It is emphasized that the pattern of atrial fibrillation (first diagnosed, paroxysmal, persistent, long-term persistent, permanent) should not determine the indications for anticoagulant prevention. The solution to this issue is determined by the level of risk on the CHA₂DS₂-VASc scale. The risk of bleeding in the absence of absolute contraindications to anticoagulant therapy should not determine the decision on their use. Early cardioversion is performed against the background of the beginning of anticoagulant therapy. In most patients, anticoagulant therapy is recommended for at least 3 weeks before cardioversion. After successful cardioversion in patients with atrial fibrillation lasting more than 24 hours, therapeutic anticoagulation should continue for at least 4 weeks.

Key words: European Congress of cardiology, clinical guidelines, atrial fibrillation, oral anticoagulants.

В сентябре 2020 г. Европейская ассоциация кардиологов (ESC) совместно с Европейской ассоциацией кардио-торакальных хирургов (EACTS) представили на конгрессе Европейского общества кардиологов обновленные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (ФП). Появление этого международного протокола является итогом целого ряда крупных клинических исследований, прежде всего посвященных профилактике тромбозомболических осложнений и направлениям кардио-хирургического лечения фибрилляции предсердий, и направлено на формирование мультидисциплинарной стратегии ведения пациента [1].

Европейские эксперты отмечают, что, по-прежнему, во всем мире фибрилляция предсердий остается самой распространенной устойчивой аритмией у взрослого населения. Актуальность проблемы обусловлена тем, что ФП ассоциирована с высокой заболеваемостью и смертностью и является тяжелым бременем, как для пациентов, так и для общественного здоровья и экономики здравоохранения [2].

В рекомендациях 2020 г. четко сформулированы требования к верификации фибрилляции предсердий, как эпизода нерегулярного ритма при отсутствии зубцов Р, который зарегистрирован на 12-канальной электрокардиограмме и продолжается 30

и более секунд [3]. Оппортунистический скрининг ФП по данным ЭКГ рекомендован в возрасте старше 65 лет с помощью пальпации пульса или регистрации ЭКГ. Так же оппортунистический скрининг ФП необходим у пациентов с артериальной гипертензией, синдромом обструктивного апноэ сна. У пациентов с транзиторной ишемической атакой мозга или ишемическим инсультом для выявления ФП рекомендуется проведение скрининга с помощью кратковременной ЭКГ с последующим мониторингом ЭКГ в течение как минимум 72 часов [1,4].

Предложен подход к формированию комплексной характеристики заболевания по четырем позициям, который обозначен как 4S-AF (Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity). Первая буква S (Stroke risk) предусматривает обязательную оценку у каждого пациента с фибрилляцией предсердий риска инсульта или других тромбоэмболических осложнений с использованием шкалы CHA₂DS₂VASc. Вторая буква S (Symptom severity) подразумевает оценку тяжести симптомов аритмии с использованием шкалы EHRA. Третья буква S (Severity of AF burden) – это оценка тяжести бремени заболевания, т.е. определение типа ФП по времени (пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная) и общего бремени заболевания (общее время ФП в период мониторинга, наиболее длительный эпизод, число эпизодов и т.д.). Наконец, 4 четвертая S (Substrate severity) – это оценка тяжести субстрата заболевания, т.е. наличие и тяжесть коморбидной патологии, влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличие и выраженность аритмогенной кардиопатии (дилатация камер сердца, фиброз миокарда, дисфункция левого желудочка) [5].

В лечении ФП Европейские рекомендации 2020 г. предусматривают ABC- подход, где А – антикоагулянтная профилактика тромбоэмболических осложнений, В – контроль симптомов заболевания и С-выявление и лечение коморбидной патологии. В контроле симптомов заболевания, по-прежнему, обсуждаются стратегии контроля ритма и контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) [6].

Перечень препаратов для фармакологической кардиоверсии, по сравнению с рекомендациями 2016 г., остался без существенных изменений. Однако отмечается, что фармакологическая кардиоверсия может рассматриваться только у гемодинамически стабильных пациентов с обязательной оценкой риска инсульта. У пациентов с синдромом слабости синусового узла, нарушениями атрио-вентрикулярной проводимости и удлинением интервала QT фармакологическая кардиоверсия не должна применяться, за исключением случаев, когда рассмотрены риски проаритмии и брадикардии. В новой версии европейских рекомендаций существенно изменились критерии отбора пациентов для ранней и для отсроченной кардиоверсии. Так, идеальными кандидатами для ранней фармакологической или электрической кардиоверсии явля-

ются пациенты с давностью ФП менее 12 часов без тромбоэмболий в анамнезе или пациенты с давностью ФП от 12 до 48 часов и риском инсульта по шкале CHA₂DS₂VASc 1 балл и менее для мужчин и 2 балла и менее для женщин. Пациенты с давностью ФП от 12 до 48 часов и риском инсульта по шкале CHA₂DS₂VASc 2 балла и более для мужчин и 3 балла и более для женщин; пациенты с давностью ФП свыше 48 часов, а также пациенты с митральным стенозом или механическим протезом клапана сердца или с тромбоэмболиями в анамнезе подлежат антикоагулянтной подготовке к плановой кардиоверсии не менее 3 недель. Исключение составляют только ситуации, когда применение чреспищеводной ЭхоКГ исключило наличие тромба в полости или ушке левого предсердия [1,7].

Исследование EAST-AFNET 4, результаты которого обсуждались на Европейском кардиологическом конгрессе 2020 г., показало, что ранняя инициация контроля ритма у пациентов с мерцательной аритмией снижает риск отрицательных сердечно-сосудистых исходов [8]. С целью контроля ритма могут быть использованы амиодарон, пропафенон, соталол, флекаинид, дронадарон, дизопирамид. Обращается внимание, что при лечении соталолом из-за возможного проаритмогенного действия необходим мониторинг интервала QT, уровня калия в крови, клиренса креатинина и других факторов, влияющих на риск аритмии [1,9].

С целью контроля ритма может быть использовано проведение радиочастотной катетерной абляции с изоляцией легочных вен (ИЛВ). Для решения вопроса о возможности данного вмешательства рекомендуется индивидуально оценить риск процедуры и факторы риска рецидива ФП. При отсутствии факторов риска рецидива ФП, катетерная абляция может рассматриваться как стратегия первой линии и альтернатива препаратам I и III класса. В случае развития рецидива ФП, повторная ИЛВ целесообразна при уменьшении симптомов после первого вмешательства. Так же подчеркивается, что частью стратегии контроля ритма является контроль факторов риска и минимизация факторов, провоцирующих ФП [10].

Лекарственные препараты, применение которых возможно для контроля ЧСС, в новой версии рекомендаций разделены на средства первой и второй линии. Так, для большинства пациентов с ФП к препаратам первой линии отнесены бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция, а в качестве резервного может применяться или добавляться к первой линии дигоксин. У пациентов с сердечной недостаточностью для контроля ЧСС должны использоваться бета-адреноблокаторы. Вторая линия – и/или дигоксин; и/или амиодарон. У пациентов с ФП на фоне синдромов предвозбуждения желудочков предпочтительны недигидропиридиновые антагонисты кальция, третья линия – и/или дигоксин [1,11].

Центральный раздел Европейских рекомендаций

2020 г. посвящен проблеме профилактики тромбоэмболических событий. Подчеркнуто, что паттерн ФП (впервые диагностированная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная) не должен определять показания для антикоагулянтной профилактики. Решение данного вопроса определяется уровнем риска по шкале CHA₂DS₂VASc. Более того, риск кровотечения при отсутствии абсолютных противопоказаний к терапии антикоагулянтами не должен определять решение вопроса об их использовании. Каждому пациенту необходима периодическая переоценка риска инсульта, так, у пациентов с исходно низким риском рекомендуется повторная оценка не позднее, чем через 4-6 месяцев [1,12].

Для антикоагулянтной профилактики по-прежнему могут быть использованы прямые оральные антикоагулянты или антагонист витамина К (АВК) или варфарин. При этом, АВК остается препаратом выбора у пациентов с имплантированным механическом протезе клапана сердца или при митральном стенозе средней или тяжелой степени. Применяемый ранее для этой категории пациентов термин «клапанная ФП» в протоколе 2020 г. использовать не рекомендуется. У остальных категорий пациентов предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам (ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан). Для формальной оценки риска кровотечения по-прежнему рекомендуется применять шкалу HAS-BLED, чтобы помочь устранить модифицируемые факторы риска кровотечения и выявить пациентов с высоким риском кровотечения (HAS-BLED ≥ 3), требующих ранней и более частой клинической оценки, и наблюдения [13].

В Европейских рекомендациях 2020 г. изменены рекомендации по использованию антикоагулянтов перед и после кардиоверсии. Так, у пациентов с давностью ФП менее 12 часов без тромбоэмболий в анамнезе или у пациентов с давностью ФП от 12 до 48 часов и риском инсульта по шкале CHA₂DS₂VASc 1 балл и менее для мужчин и 2 балла и менее для женщин может проводиться ранняя кардиоверсия, но и в этом случае уже иницируется антикоагулянтная терапия. У всех остальных категорий пациентов рекомендуется до проведения кардиоверсии проведение антикоагулянтной терапии не менее 3 недель. Подчеркивается, что пациентам, которым проводится кардиоверсия, прямые оральные антикоагулянты могут быть использованы с такой же эффективностью, как АВК. После успешной кардиоверсии у пациентов с ФП продолжительностью более 24 часов терапевтическая антикоагуляция должна продолжаться как минимум 4 недели. Затем после 4 недель решение о длительной терапии оральными антикоагулянтами (ОАК) основывается на анализе факторов риска инсульта [1].

Отдельно даны рекомендации по стратегии терапии ОАК при проведении катетерной абляции. Для пациентов, имеющих факторы риска мозгового инсульта, рекомендовано использование ОАК за 3

недели до проведения катетерной абляции. Для пациентов, которые ранее получали терапию АВК или прямыми оральными антикоагулянтами катетерная абляция проводится без их отмены [1,14].

В новой версии Европейских рекомендаций изменены подходы к комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ФП и острым коронарным синдромом (ОКС). У пациентов с ФП и ОКС, перенесших неосложненное чрескожное вмешательство (ЧКВ), рекомендуется раннее прекращение (≤ 1 недели) аспирина и продолжение двойной терапии ОАК с ингибитором P2Y₁₂ (предпочтительно клопидогрел) на срок до 12 месяцев, если риск тромбоза стента низкий или если опасения по поводу риска кровотечения преобладают над опасениями по поводу риска тромбоза стента, независимо от типа, используемого стента. Тройную терапию – аспирин + клопидогрел + ОАК (при использовании дабигатрана, рекомендуется 110 мг дважды в день, а не 150 мг дважды в день, но доказательная база мала) более 1 недели после ОКС следует рассматривать, когда риск тромбоза стента превышает риск кровотечения, при этом общая продолжительность (≤ 1 месяца) определяется в соответствии с оценкой вышеописанных рисков, а план лечения должен быть четко сформулирован при выписке из больницы. Такая же тактика комбинированной антитромботической терапии рекомендуется и пациентам после неосложненного ЧКВ на фоне стабильной ишемической болезни сердца [1,15,16].

Литература

1. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, ehaa798, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa798>
2. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:56-528
3. Steinberg J.S., O'Connell H., Li S. et al. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006274.
4. Jacobs M.S., Kaasenbrood F., Postma M.J. et al. Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands et al. *Europace*. 2018;20:12-18.
5. Potpara T.S., Lip G.Y.H., Blomstrom-Lundqvist C. et al. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A novel approach to in-depth characterization (rather than Classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2020; doi: 10.1055/s-0040-1716408.
6. Lip G.Y.H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:627-628.
7. Sandhu R.K., Smirnovsky M., Lockwood E. et al. Impact of electrical cardioversion on quality of life for the treatment of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2017; 33:450-455.
8. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al., on behalf of the EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020; Aug 29; [Epub ahead of print].
9. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;352:1861-1872.
10. Huang W., Su L., Wu S. Pacing treatment of atrial fibrillation patients with heart failure: His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation. *Card Electrophysiol Clin*. 2018;10:519-535.
11. Al-Khatib S.M., Allen LaPointe N.M., Chatterjee R. et al. Rate- and

rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Ann Intern Med. 2014;160:760-773.

12. Ingrassiotta Y., Crisafulli S., Pizzimenti V. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:1057-1069.

13. Chao T.F., Lip G.Y.H., Lin Y.J. et al. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and Delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thromb Haemost.* 2018;118:768-777.

14. Calkins H., Willems S., Gerstenfeld E.P. RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;376:1627-1636.

15. Lip G.Y.H., Collet J.P., Haude M. et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation

patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). Europace. 2019;21:192-19.

16. Potpara T.S., Mujovic N., Proietti M. et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace.* 2020;22:33-46.

Артериальная гипертензия. Что стоит за цифрами?

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

Arterial hypertension. What's behind the numbers?

V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, T.G. Filonenko, M.G. Shkadova, E.A. Kostyukova, Y.A. Lutai

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микро-, макроангиопатии, органические поражения, лечение.

Резюме

Артериальная гипертензия. Что стоит за цифрами?

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

Артериальная гипертензия обуславливает микроангиопатию, макроангиопатию, развитие пороков сердца – аортального стеноза, недостаточность аортального клапана, недостаточность митрального клапана, различные органические нарушения. Назрела насущная необходимость внедрения в клиническую практику классификации артериальной гипертензии АСС/АНА и ESC/ESH от 2017 г., где артериальная гипертензия исчисляется ≥ 130 мм рт. ст. систолическое артериальное давление (САД) и ≥ 80 мм рт. ст. диастолическое артериальное давление (ДАД). Поэтому, констатация факта артериальной гипертензии на начальных ее проявлениях и ее лечение (медикаментозное, немедикаментозное) – залог профилактики ее морфологических осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микро-, макроангиопатии, органические поражения, лечение.

Килесса Владимир Владимирович, 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: knto2015@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Жукова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: knto2015@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Филоненко Татьяна Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: knto2015@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Шкадова Марина Геннадьевна, 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: m.shkadova@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

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

Abstract

Arterial hypertension. What's behind the numbers?

V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, T.G. Filonenko, M.G. Shkadova, E.A. Kostyukova, Y.A. Lutai

Arterial hypertension causes microangiopathy, macroangiopathy, the development of heart defects – aortic stenosis, aortic valve insufficiency, mitral valve insufficiency, and various organ disorders. There is an urgent need to introduce into clinical practice the classification of arterial hypertension ACC / ANA and ESC / ESH (2017), where arterial hypertension is calculated ≥ 130 mm Hg. SBP and ≥ 80 mm Hg DBP. Therefore, the statement of the fact of arterial hypertension in its initial manifestations and its treatment (medication, not medication) is the key to preventing its morphological complications.

Keywords: arterial hypertension, microangiopathy, macroangiopathy, end organ damage, treatment.

Заболевания сердечно-сосудистой системы по праву называют неинфекционной пандемией. В рамках решения этой проблемы еще Аничков Н.Н. и Халатов С.С. (1913) указывали – «без холестерина нет атеросклероза» [1]. Позже Давыдовский И.В. [2] писал, что «Атеросклероз у человека — не случайное заболевание и вообще не случайность, а природно-видовое явление...Атеросклероз наблюдается у птиц, высокоорганизованных млекопитающих». В 1905 году врач Коротков Н.С. (1874-1920), предложил определять уровень артериального давления аускультативным методом – путем регистрации появления и исчезновения тонов на лучевой артерии после ее декомпрессии манжетой. Этот, ставший рутинным метод исследования, по сути явился вехой в медицине. Но в чем же заключается вопрос об артериальной гипертензии сегодня? А какие же цифры артериального давления – это диагноз «артериальная гипертензия»?

В монографии Давыдовского И.В. «Геронтология» [3] мы находим, что в 1913 году было выдвинуто положение считать ненормальным кровяное давление выше 140/90 мм рт. ст. для любого возраста. Но уже через несколько месяцев Master A. et al для сорокалетних и более старших нормировали артериальное давление (АД) до 150/90 мм рт. ст. Эти же авторы в 1955 году, после прошедших двух мировых войн нормировали цифру систолического давления до 200 мм рт. ст. и даже выше. То же сделали Montroe R. (1951), Master A. et al. – указывали, что в 95% случаев люди старше 65 лет могут иметь систолическое АД (САД) в пределах 100-212 мм рт. ст., диастолическое – от 55 до 212 мм рт. ст. Согласно работам, Montroe R. следовало, что чем выше возраст, тем выше систолическое и диастолическое давление. В 70-80 лет САД может быть 180-220 мм рт. ст. Давыдовский И.В., [3] указывал, что повышение кровяного давления имеет приспособительный характер, отражая возрастную, структурную и функциональную перестройку кровеносной системы. Таковы были воззрения ещё в недавнем прошлом.

В настоящее время в Российской Федерации и Европейских странах продолжают руководствоваться рекомендациями, в которых артериальная гипертензия исчисляется от ≥ 140 САД и ≥ 90

ДАД [4]. В своё время В.Г. Передерий и С.М. Ткач [5] указывали, что даже АД 120/80 мм рт. ст. сопряжено с более существенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, чем АД 110/75 мм рт. ст. При этом приведены цифры ожидаемой продолжительности жизни: при АД 120/80 мм рт. ст. – 73,5 года, при АД 130/90 мм рт. ст. – 67,5 лет, 140/95-62,5 лет, при АД 150/100 мм рт. ст. – 55 лет. По данным результатов масштабных исследований SPRINT [6], при САД < 120 мм рт. ст. регистрировалась более низкая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности, чем при САД < 140 мм рт. ст. В 2017 г. в клинических рекомендациях ACC/ANA Hypertension Guidelenes (USA) [7], констатировано, что артериальная гипертензия исчисляется с цифр ≥ 130 мм рт. ст. САД и ≥ 80 мм рт. ст. ДАД. Целевые значения АД для пациентов, получающих лечение артериальной гипертензии определены – 130/80 мм рт. ст. Данная классификация в развернутом виде представлена в таблице 1.

Обращает на себя внимание тот факт, что в предлагаемой классификации не указаны стадии болезни, т.е. нет «привязки» к поражению органов-мишеней.

В рекомендациях (2018 г.) Европейской ассоциации кардиологов (ESC), Европейской ассоциации гипертензии [8] указаны целевые цифры АД $< 140/90$ мм рт. ст. как первой точки в лечении всех пациентов, с последующим переходом для пациентов моложе 65 лет к САД – 120 мм рт. ст., для пациентов 65-80 лет и старше – до 130 САД. При наличии у пациента ИБС, сахарного диабета, целевые уровни не отличаются от возрастных. Но в данных рекомендациях цифрами отчета артериальной гипертензии остаются 140/90 мм рт. ст. САД/ДАД, без указания нижнего допустимого порога АД, что, впрочем, наблюдается и в классификации АГ от ACC/ANA Hypertension Guidelines (2017 г.). Почему же так важно «выиграть» 10 мм рт. ст.?

По данным результатов патологоанатомических исследований [9,10], при транзиторной стадии АГ (эпизодическое повышение АД), происходит спазм артериол, плазморрагия, гиперплазия миоцитов, гипертрофия и гиперэластоз их стенок с фрагментами фибриноидного некроза и периваскулярными

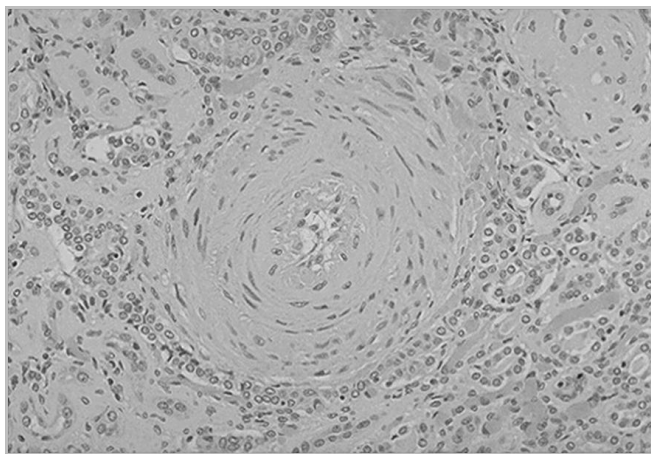


Рис. 1. Липогиалиноз и склероз артериолы. Окраска гематоксилин-эозином. Об. 90х, ок. 7х (из архива Филоненко Т.Г.)

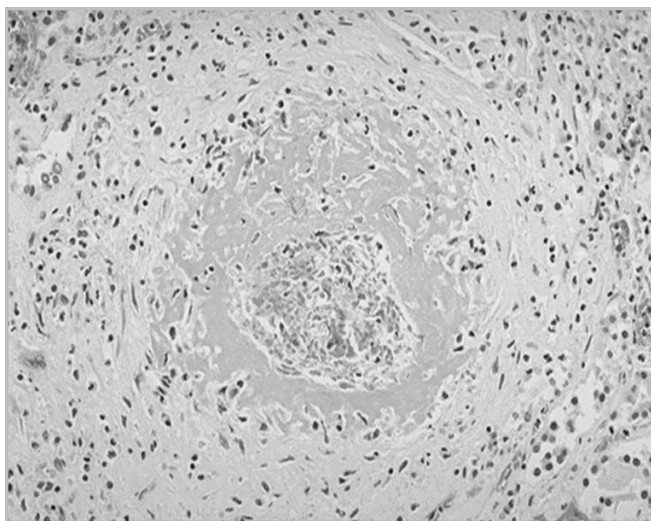


Рис.2. Фибриноидный некроз артериолы при злокачественной гипертензии. Окраска гематоксилин-эозином. Об. 90х, ок. 7х (из архива Филоненко Т.Г.)

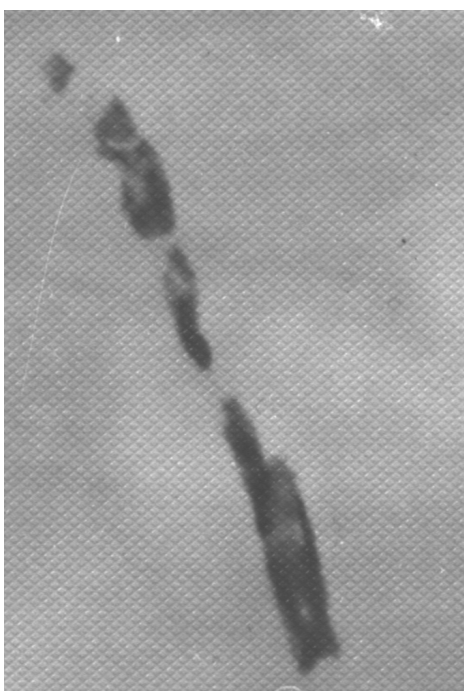


Рис.3. Рентгенограмма кальцинированной нисходящей ветви левой коронарной артерии, умершего в возрасте 80 лет (из архива Килесса В.В.)

Характеристика	САД и ДАД, мм рт. ст.
Нормальное АД	Меньше 120 и меньше 80
Повышенное АД	120-129 и меньше 80
АГ 1 степени	130-139 или 80-83
АГ 2 степени	140-159 или 90-99
АГ 3 степени	160 и выше (САД), 100 или выше (ДАД)

кровоизлияниями. При сосудистой стадии (постоянное повышение АД) нарастает спастика артериол, гипоксия и плазматическое пропитывание их стенок, развивается гиалиноз и липогиалиноз (рис.1), фибриноидный некроз (рис.2), что ведет к парциальной гибели микроциркуляторного русла в почках, головном мозге, миокарде, сетчатке глаз, поджелудочной железе.

Поражение микроциркуляторного русла почек приводит к развитию не воспалительного склероза вначале мозгового слоя почек, затем всей почки, тем самым внося в патогенез эссенциальной гипертензии нефрогенную составляющую, формируя таким образом сосудистую стадию (т.е. постоянное повышение АД) [11]. Первоначальные же изменения в почках при эссенциальной гипертензии заключаются в спазме артериол с развитием каскада патобиохимических реакций, приводящих в конечном итоге к развитию хронической болезни почек, первоначально с нормальной или повышенной скоростью клубочковой фильтрации. Препаратами, способными устранить спазм артериол, обладающими ренопротекторным и одновременно кардиопротекторным эффектами являются ингибитор ангиотензинпревращающего фактора и блокатор АТ-1 рецептора ангиотензина II. В связи с чем, данные препараты отнесены к первой линии средств лечения АГ, что особенно результативно в режиме применения фиксированной комбинации. Такими препаратами, к примеру, являются: периндоприл/индапамид; азилсартан/хлорталидон; периндоприл/индапамид/амлодипин. Принципиально то, что нефропротекторный эффект, при применении препаратов, наиболее значим при ограничении употребления поваренной соли до 6 г. в сутки [12,13].

Клапаны сердца – аортальный, митральный, при гипертензии не остаются интактными. Происходит мукоидное набухание их створок с последующими фибриноидными изменениями, и их склерозом, кальцинозом. Морфологические события со стороны клапанов идентичны изменениям, как и при хронической ревматической болезни сердца, лишь с тем отличием, что не формируется стеноз митрального отверстия.

В крупных и средних артериях формируется гиперэластоз, эластофиброз, что, в частности, обуславливает развитие дилатации восходящей аорты, аневризм аорты, а также, возможна деструкция эластических волокон средней оболочки сосуда, с

дегенеративными изменениями гладкомышечных клеток и развитием кальциноза Менкеберга (рис.3).

Особого внимания заслуживает атеросклероз аорты и ее ветвей. Липидные пятна (полоски) трансформируются в фиброзные бляшки (рис.4), по мере роста которых, в них происходит образованием сосудов бляшки (*vasa plavugorum*), с последующими кровоизлияниями из них, что ведет как к атеронекрозу (рис.5), так и артериальному тромбозу. Органная же стадия артериальной гипертензии – инфаркт миокарда, мозговой инсульт, гипертензивная энцефалопатия, первично-сморщенная почка, расслоение и разрыв аневризмы аорты, кровоизлияние в сетчатку глаз, острая потеря слуха, по сути дела выступают конечными проявлениями микро-, макроангиопатий.

Артериальная гипертензия выступает главенствующим фактором развития атеросклероза и на это однозначно указывает следующий факт. В легочной артерии, которая в гистологическом отношении идентична аорте и ее крупным ветвям, атеросклероз, атеронекроз и атеротромбоз возникают исключительно при легочной гипертензии [9]. В норме систолическое артериальное давление в легочной артерии в покое – до 25 мм рт. ст., а легочная гипертензия исчисляется от 30 мм рт. ст., так, что при САД в аорте, равном 100 мм рт. ст. условий для формирования атеросклероза с избытком, не говоря уже о гипертензии. Плазморрагические, фибринолитические и фибропластические процессы внутри стенки аорты и ее ветвей в данных условиях и будут составлять триаду развития атеросклероза [2].

Таким образом, патоморфологические изменения при артериальной гипертензии сводятся к микроангиопатии, макроангиопатии, поражению клапанного аппарата сердца, органическим поражениям.

Что же считать гипотензией? Артериальная гипотензия [14] трактуется как клинический синдром, который характеризуется снижением среднего АД более чем на 20% от обычного рабочего уровня, в результате чего нарушается перфузия органов у лиц с нормальным значением АД симптом – слабость, головокружение, «помутнение» в глазах или потеря сознания возникает при систолическом артериальном давлении <60 мм рт. ст. В определении шока сказано, что шок — это артериальная гипотензия – снижение САД менее 90 мм рт. ст. у нормотоников или снижение САД на 40 мм рт. ст. (и более) от

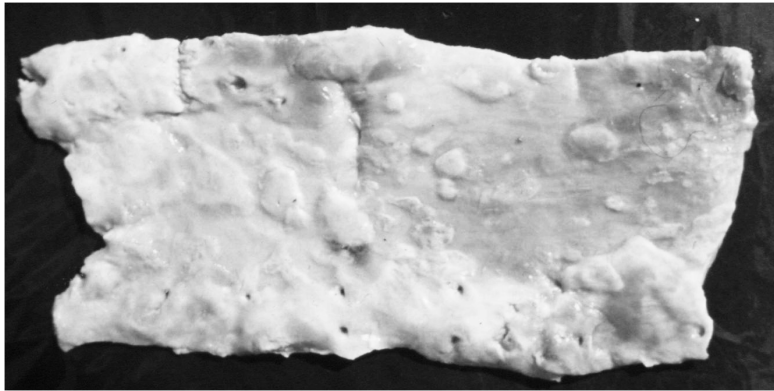


Рис. 4. Препарат аорты. Фиброзные бляшки. Темные участки - геморрагическое пропитывание интимы (из архива Килесса В.В.).

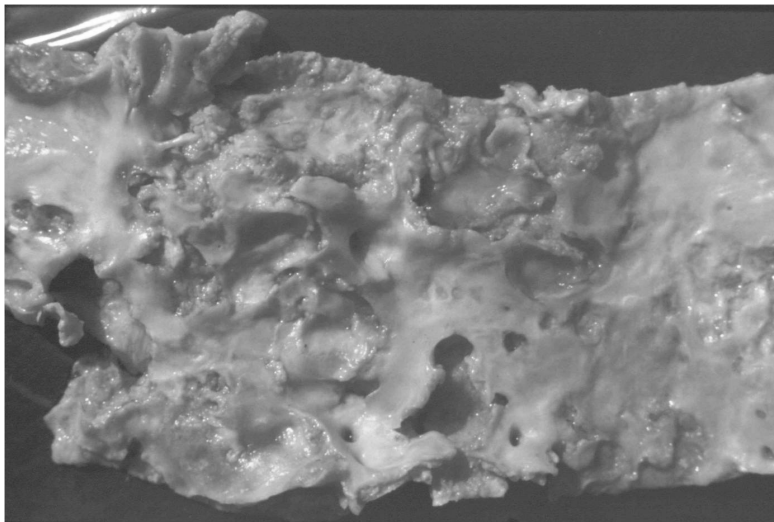


Рис. 5. Препарат аорты. Атеронекроз фиброзных бляшек (из архива Килесса В.В.).

рабочих цифр у гипертоников.

Поэтому усреднённые пределы нормального артериального давления, которые не указаны в рекомендациях, по-видимому, следует определить, как САД – 110 мм рт. ст. ДАД – 70 мм рт. ст., с учетом общепризнанного факта, согласно которому считается артериальная гипотензия (гипотоническая болезнь) у взрослого человека – 100/60 мм рт. ст. и ниже. Что же определяет нормальный уровень артериального давления у взрослого человека? Прежде всего, это гравитация, определяющая гидростатическое давление, к которой приспосабливается сложная система регуляции артериального давления. Поэтому, в частности, и у приматов, и у крыс уровень артериального давления в принципе, такой же, как и у человека [15,16]. Еще одним доказательством этого положения является то, что в условиях космического полета (микрогравитация) у человека наблюдается гипотензия, вплоть до обмороков, потеря сознания, замедление числа сердечных сокращений, а при длительных космических полетах развивается атрофия сердца [17].

Традиционный подход к толкованию артериаль-

ной гипертензии как симптоматической или эссенциальной гипертензии преследует цель выявить конкретную причину симптоматической гипертензии и оказать на нее максимально возможное воздействие, но и не следует сбрасывать со счетов, что и в симптоматической гипертензии остается нейрогенный фактор (по Лангу Г.Ф.) [18].

Таким образом, назрела необходимость скорейшего внедрения в клиническую практику классификации ACC/AHA и ESC/ESH (2017 г.), где артериальная гипертензия исчисляется – ≥ 130 САД и ≥ 80 мм рт. ст., что способно обеспечить отсрочку развития морфологических осложнений данной патологии.

Литература

1. Аничков Н.Н., Халамов С.С. *um.no Anitschow N.N. Hystory of experimentation on artorial atherosclerosis 2 and. Springfield il: CCThomes. 1957. P21-44.*
2. Давыдовский И.В. Атеросклероз (артериосклероз) как проблема возраста // *Клин. медицина. 1966. №6. С. 142-146.*
3. Давыдовский И.В. Геронтология. М., «Медгиз». 1966. 299 с.
4. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. М.: 2020. 136 с.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М. Основы внутренней медицины. Киев,

«Новая книга». Т.2. 2009. 975 с.

6. The SPRINT Research Group: N.Engl J.Med. 2015; 313.2103-2116.
7. Резник Е.В., Никитин П.Г. Новые рекомендации ACC/AHA и ESC/ESH по артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(5): 99-119.
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J.2018; 39(33). 3021-3104.
9. Патологическая анатомия. Национальное руководство. Издат. группа ГЭОТАР Медиа. М. 2014. 1259 с.
10. Алычковский А.М., Нетлюх М.А., Борчаковский С.Г. Микроциркуляторное русло некоторых внутренних органов в условиях ишемии и артериальной гипертензии // В сб. Морфология сердечно-сосудистой и нервной систем в норме, патологии и эксперименте. Ростов-на-Дону. 1986. С.79-80.
11. Шулутко Б.П. Почки и гипертензия. Терапевтический архив. 1987. №8. С. 26-29.
12. Нефрология. Национальное руководство под ред. Н.А.Мухина. М. ГЭОТАР. 2018. 597 с.
13. Крючкова О.Н., Пцкова Е.А., Лунай Ю.А., Шукова Н.В. и др. Выбор фиксированной антигипертензивной комбинации в различных клинических ситуациях // Крымский терапевтический журнал. 2019. №2. С.23-27.
14. Интенсивная терапия. Национальное руководство под ред. Гельфанда Б.Р., Салтанова А.П. ГЭОТАР. Медиа. 2011. Т.1. 955 с.
15. Белканья Г.С., Дарцмелия В.А., Демин А.Н., Курочкин Ю.Н., Галустьян М.В., Гвинджилля П.В. Антропифизиологическая основа формирования артериальной гипертензии у приматов // Физиол. журнал СССР им. П.М.Сеченова. 1988. №11. Том LXXIV. С.1664-1665.

16. Судаков К.В., Юматов Е.А., Ульянинских А.С. Гемодинамика при эмоциональных реакциях и эмоциональном стрессе // Физиологический журнал СССР им. П.М.Сеченова. 1988. №11. Том LXXIV. С.1535-1545.

17. Russell B., Rayman Relford Pattersson. Документ из ИПС «Кодекс». 1996 // Энциклопедия по охране и безопасности труда. Раздел «Космическая медицина: воздействие силы тяжести, ускорения и микрогравитации в воздушном пространстве. С.423.

18. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. А. «Медгиз». 1950. 448 с.

Ахалазия пищевода и методы её диагностики и лечения в соответствии с современными рекомендациями

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Е.В. Максимова, Ю.С. Работягова

Achalasia of the esophagus and methods of its diagnosis and treatment in accordance with modern recommendations

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Krivoy, E.V. Semenikhina, E.V. Maksimova, Yu.S. Rabotyagova

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

Ключевые слова: пищевод, ахалазия, дисфагия, манометрия, моторика, миотомия

Резюме

Ахалазия пищевода и методы её диагностики и лечения в соответствии с современными рекомендациями

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Е.В. Максимова, Ю.С. Работягова

Ахалазия – состояние, характеризующееся недостаточностью расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС).

В последние годы во всём мире ахалазии кардии стали уделять значительное внимание. Только за последние три года вышли в свет три крупных руководства по этому виду патологии, выпущенные крупнейшими гастроэнтерологическими обществами мира.

Данная статья посвящена анализу новейших рекомендаций по диагностике и лечению ахалазии кардии.

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 имени В.И. Вернадского». 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: stntj@mail.ru

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-krivoy@mail.ru

Семенихина Елена Валериевна, кандидат медицинских наук, 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 semenikhina_ekaterina@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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. yliyarabotyagova@gmail.com, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7

Определением понятия ахалазии может служить формулировка, данная Jeon HH, Kim JH: ахалазия – это первичное расстройство моторики пищевода, при котором недостаточное расслабление нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и отсутствие перистальтики приводит к стазу съеденной пищи и таким симптомам, как дисфагия, регургитация, боли в груди и потеря веса.

Ахалазия кардии, как правило, является первичной (идиопатической), но может встречаться вторичная ахалазия, связанная с патологией, вызывающей нарушение функции НПС. При первичной (идиопатической) ахалазии нейроны, регулирующие функцию НПС и мускулатуры пищевода, повреждаются по неизвестной нам причине, скорее всего имеющей воспалительный характер.

Рассмотрена роль эндоскопии в диагностике ахалазии. Определены исследования, которые рекомендуются для проведения дифференциальной диагностики ахалазии и псевдоахалазии. Изложены методы медикаментозного лечения ахалазии, в том числе применение ботулинического токсина в лечении ахалазии. Рассмотрены методы дилатации пищевода, эндоскопической пероральной миотомии и лапароскопической миотомии в лечении ахалазии.

Abstract

Achalasia of the esophagus and methods of its diagnosis and treatment in accordance with modern recommendations

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Krivoy, E.V. Semenikhina, E.V. Maksimova, Yu.S. Rabotyagova

Achalasia is a condition characterized by insufficient relaxation of the lower esophageal sphincter (LES).

In recent years, all over the world, cardia achalasia began to receive significant attention. In the last three years alone, three major guidelines on this type of pathology have been published by the largest gastroenterological societies in the world.

This article is devoted to the analysis of the latest recommendations for the diagnosis and treatment of cardiac achalasia.

The definition of achalasia can be the formulation given by Jeon HH, Kim JH: achalasia is a primary disorder of esophageal motility, in which insufficient relaxation of the lower esophageal sphincter (LES) and the absence of peristalsis leads to stasis of eaten food and symptoms such as dysphagia, regurgitation, pain in the chest and weight loss.

Achalasia of the cardia, as a rule, is primary (idiopathic), but secondary achalasia associated with a pathology that causes dysfunction of the LES may occur. In primary (idiopathic) achalasia, the neurons that regulate the function of the LES and the esophageal musculature are damaged for an unknown reason, most likely of an inflammatory nature.

The role of endoscopy in the diagnosis of achalasia is considered. Studies have been identified that are recommended for the differential diagnosis of achalasia and pseudoachalasia. Methods of drug treatment of achalasia are described, including the use of botulinum toxin in the treatment of achalasia. The methods of esophageal dilatation, endoscopic oral myotomy and laparoscopic myotomy in the treatment of achalasia are considered.

В последние годы во всём мире ахалазии кардии стали уделять значительное внимание. Только за последние три года вышли в свет три крупных руководства по этому виду патологии, выпущенные крупнейшими гастроэнтерологическими обществами мира [1-3].

Ахалазия – состояние, характеризующееся недостаточностью расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Она, как правило, является первичной (идиопатической), но может встречаться вторичная ахалазия, связанная с патологией, вызывающей нарушение функции НПС [1]. При первичной (идиопатической) ахалазии нейроны, регулирующие функцию НПС и мускулатуры пищевода, повреждаются по неизвестной нам причине, скорее всего имеющей воспалительный характер.

Определением понятия ахалазии может служить формулировка, данная Jeon HH, Kim JH: ахалазия – это первичное расстройство моторики пищевода, при котором недостаточное расслабление нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и отсутствие перистальтики приводит к стазу съеденной пищи и та-

ким симптомам, как дисфагия, регургитация, боли в груди и потеря веса [4].

Значение манометрии, в том числе манометрии высокого разрешения (МВР) в диагностике ахалазии

Манометрия высокого разрешения с топографическим отображением значений давления имеет преимущество при диагностике ахалазии перед обычной манометрией.

Значение рентгенографии пищевода бариевым контрастированием и учётом времени в диагностике ахалазии

Эзофагография с барием показана для диагностике ахалазии, особенно в случаях, если метод манометрии недоступен. При этом рассчитанная по

времени бариевая эзофагограмма более информативна, чем эзофагограмма без учёта времени [1].

Эзофагография с барием, рассчитанная по времени, является простым и объективным методом для оценки моторики пищевода. Она похожа на обычную методику эзофагоскопии с приёмом бария, однако включает в себя множественные последовательные снимки пищевода через определённые интервалы времени. Снимки делаются после каждого глотка бария. Объём глотков имеет строго определённую величину, а сама бариевая взвесь – определённую плотность. Данная модификация эзофагографии широко применяется для диагностики ахалазии [5].

Значение импедансметрии в диагностике ахалазии

Ставить диагноз ахалазии, основываясь исключительно на данных импедансметрии, которые демонстрируют сниженную растяжимость НПС, не рекомендуется.

Роль ЭГДС в диагностике ахалазии

Не рекомендуется ставить диагноз ахалазии, основываясь исключительно на данных эндоскопического исследования.

Исследования, которые рекомендуются для проведения дифференциальной диагностики ахалазии и псевдоахалазии

Для проведения дифференциальной диагностики ахалазии и псевдоахалазии следует использовать

КТ или эндоУЗИ. Эти методы исследования следует применять для дифференциальной диагностики с новообразованиями области НПС. Факторами риска онкологических заболеваний данной области являются возраст старше 55 лет, длительность симптоматики менее 12 месяцев, потеря веса более 10 кг, а также наличие серьёзных затруднений при прохождении эндоскопом НПС.

Информация о заболевании, которую рекомендуется предоставлять пациенту с ахалазией

- При ахалазии наблюдается нормальная функция пищевода
- Ахалазия – это редкое состояние, точная причина которого неизвестна. При нём поражаются нейроны, регулирующие моторику пищевода, что приводит к нарушению функции НПС и отсутствию перистальтики
- При ахалазии не наблюдается повышенного риска заболевания у братьев и сестер пациента
- Пациент должен представлять, что может произойти, если ахалазию не лечить
- Ахалазия не распространяется на другие органы и ткани
- При ахалазии наблюдается повышенный риск развития рака

Информация о возможностях лечения ахалазии, которую рекомендуется предоставлять пациенту с ахалазией

- Пациенту следует сообщить информацию о вариантах лечения данного состояния, объяснить возможности всех вариантов лечения, а также рассказать, что выбор лечения при ахалазии основан на методе совместного принятия решений.
- Лечение ахалазии не приводит к полному выздоровлению, но существенно улучшает самочувствие больного
- Каков риск осложнений
- Каков риск развития рефлюкса
- Какова эффективность лечения

Постановка целей и задач при лечении ахалазии

Главной целью лечения ахалазии в настоящее время считается уменьшение клинических симптомов заболевания

Медикаментозное лечение ахалазии

Применение блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов фосфодиэстеразы и нитратов в лечении ахалазии не рекомендуется

Применение ботулинического токсина в лечении ахалазии

Применение ботулинического токсина в лечении ахалазии пищевода рассматривается как эффективный и безопасный метод для кратковременного облегчения симптоматики ахалазии пищевода. Считается, что лечение с использованием ботулинического токсина следует проводить пациентам, которым противопоказаны более агрессивные методы лечения, или тем больным, которым активное лечение отложено на некоторый срок [1].

Дилатация пищевода в лечении ахалазии

Пневмодилатация пищевода с контролем давления является эффективным и относительно безопасным методом лечения ахалазии пищевода.

Эндоскопическая пероральная миотомия в лечении ахалазии

Пероральная эндоскопическая миотомия – эффективный и относительно безопасный метод в лечении ахалазии пищевода.

Сообщается всего о 8% случаев рецидива ахалазии после проведения эндоскопической пероральной миотомии. В этом случае рекомендуется повторная процедура эндоскопической пероральной миотомии либо лапароскопическая миотомия по Heller, возможно также проведение пневмокардиодилатации.

Лапароскопическая миотомия в лечении ахалазии

Лапароскопическая миотомия по Heller в сочетании с антирефлюксными мероприятиями является

эффективным и относительно безопасными методом лечения ахалазии пищевода.

У 10-20% больных, перенесших миотомию по Heller может наблюдаться рецидив ахалазии. В этом случае показано проведение пневмокардиодилатации с контролем давления, пероральной эндоскопической миотомии или повторной миотомии по Heller.

Методы исследования, позволяющие прогнозировать ответ пациента на лечение

Методами исследования, позволяющими прогнозировать ответ пациента на лечение, считаются возраст и манометрический подтип. Они должны использоваться при планировании лечебной тактики для данного пациента.

В целом принятие решений о лечебной тактике при ахалазии должно учитывать особенности конкретного пациента, его предпочтения, возможность развития осложнений, а также опыт, накопленный данным медицинским учреждением в лечении больных ахалазией. Методы пневмокардиодилатации с контролем давления, лапароскопической миотомии по Heller и пероральной эндоскопической миотомии имеют сравнимую эффективность в лечении ахалазии.

Показания для проведения эзофагэктомии

Эзофагэктомия в настоящее время рассматривается как последнее средство лечения ахалазии, когда возможности всех других методов исчерпаны.

Альтернативные методы лечения ахалазии

Европейские рекомендации 2020 года выступают против использования стентирования и инъекций склерозирующих препаратов в область НПС для лечения ахалазии [1].

Возможные причины сохраняющейся или рецидивирующей после лечения дисфагии

Распространённые

- Стойкое нерасслабление НПС (например, при неполной миотомии)
- Фиброз пищевода после лечения или его рубцевание
- Чрезмерно тугая фундопликация после миотомии
- Гастроэзофагеальный рефлюкс, как с эзофагитом, так и без эзофагита
- Аперистальтика и пищеводный стаз
- Функциональная дисфагия

Редкие

- Развитие злокачественной стриктуры
- Миграция «манжетки» после фундопликации и миотомии
- Доброкачественная стриктура пищевода, на-

пример, вызванная рефлюксом

- Внешнее сдавление, вызванное параэзофагеальной грыжей

Диагностика причин рецидива ахалазии после операции

Для диагностики рецидивирующей ахалазии показано проведение повторного обследования больного с использованием рентгенографии с бариевым контрастированием, а также с применением манометрии пищевода.

Диагностика и лечение пациентов с рецидивирующей или постоянной за грудиной болью после первичного лечения

Если после первичного лечения у больных ахалазией продолжается симптоматика за грудиной боли, необходимо исключить нарушения эвакуации из пищевода, вызванные неэффективной операцией. Для этого используется эзофагография пищевода с барием с контролем времени пассажа бария по пищеводу. При ахалазии III типа рекомендуется также повторная манометрия пищевода высокого разрешения для исключения или подтверждения его спастических сокращений.

Если при обследовании больного не выявлены нарушения моторики пищевода и эвакуация его содержимого в норме, то таким больным рекомендуется эмпирическое назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), а также проведение эндоскопического исследования и 24-часовая рН-метрия

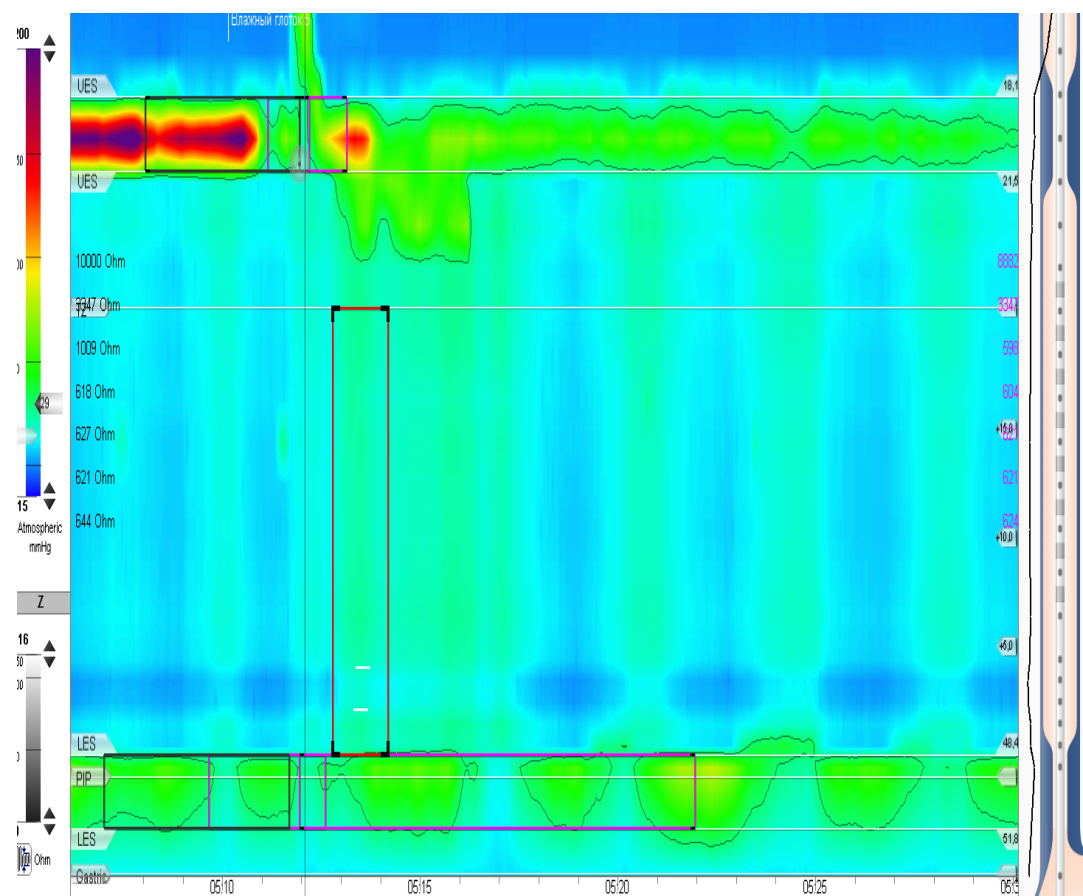
Тактика при рефлюксной болезни, возникшей в результате оперативного лечения ахалазии

Всем пациентам, подвергшимся операции миотомии без применения антирефлюксных процедур, рекомендуется эндоскопическое наблюдение для исключения ГЭРБ. Если у такого больного имеются рефлюксные симптомы без эзофагита, ему может быть показано проведение рентгенографии пищевода с барием, эмпирическое назначение ИПП, а также 24-часовая внутрипищеводная рН-импедансметрия.

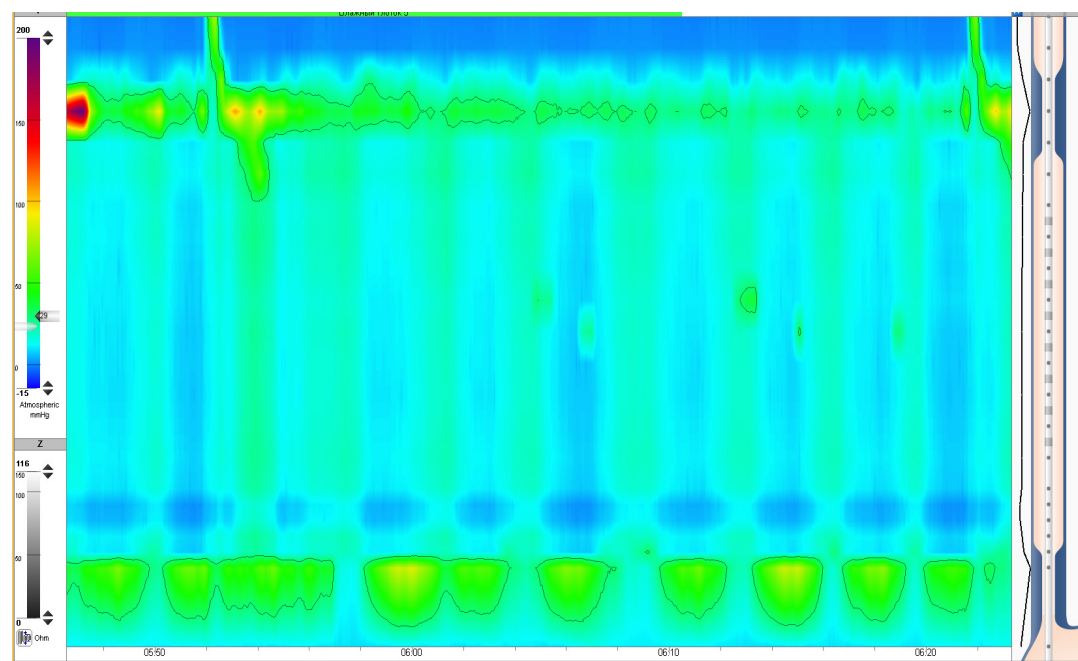
При развитии ГЭРБ в послеоперационном периоде после лечения ахалазии, методом выбора является лечение ИПП. Европейские рекомендации 2020 года предполагают пожизненное назначение ИПП пациентам с эзофагитом тяжелее степени А по Лос-Анжелесской классификации [1].

Наблюдение за пациентами, перенесшими оперативное лечение, с целью диагностики дисплазии и рака пищевода

Ахалазия сама по себе является одним из факторов риска рака пищевода. Кроме того, оперативное лечение ахалазии может способствовать развитию симптомов ГЭРБ и возникновению пищевода Барретта. Вместе с тем, риск развития рака пище-



Ахалазия кардии 3 степени, 1 типа (собственные данные)



Ахалазия кардии. Внутриводная манометрия высокого разрешения
 Давление покоя в НПС повышено, раскрытие НПС в ответ на влажный глоток асинхронное в 9 из 10 глотков.
 Сокращения пищевода с панэзофагальным нагнетением в 30% случаев.
 Состояние после пероральной эндоскопической миотомии (собственные данные)

вода у больных ахалазией, перенесших оперативное лечение, считается низким [6,7]. Поэтому, как правило, наблюдения за пациентами, перенесшими оперативное лечение с целью диагностики дисплазии и рака пищевода, не требуется. Исключение могут составлять те больные, у которых наблюдается рецидив симптоматики или длительное течение заболевания.

Литература

1. Oude Nijhuis, R., Zaninotto, G., Roman, S., Boeckxstaens, G., Fockens, P., Langendam, M. et al. European Guideline on Achalasia – UEG and ESNM recommendations. *United European Gastroenterology Journal*, February 2020, 8(1), 13-34. <https://doi.org/10.1177/2050640620903213>
2. Khashab, Mouen A. et al. ASGE guideline on the management of achalasia. *Gastrointestinal Endoscopy*, Volume 91, Issue 2, 213-227.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.04.231>
3. Zaninotto G., Bennett C. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus*. 2018 Sep 1;31(9). doi: 10.1093/dote/doy071.
4. Jeon HH, Kim JH, Youn YH, et al. Clinical Characteristics of Patients with Untreated Achalasia. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2017; 23: 378-384. 2017/03/30. DOI: 10.5056/jnm16177.
5. Zafar Nayaq et al. How to Perform and Interpret Timed Barium Esophagogram. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013 Apr; 19(2): 251-256.
6. Sandler, RS, Nyrén, O, Ekblom, A, et al. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *Jama* 1995; 274: 1359-1362. 1995/11/01.
7. Leeuwenburgh, I, Scholten, P, Alderliesten, J, et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *The American journal of gastroenterology* 2010; 105: 2144-2149. 2010/07/01. DOI: 10.1038/ajg.2010.263.
8. van Hoeij FB, Ponds EA, Smout AJ, et al. Incidence and costs of achalasia in The Netherlands. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2018; 30:2017/08/25. DOI: 10.1111/nmo.13195.
9. Samo, S, Carlson, DA, Gregory, DL, et al. Incidence and Prevalence of Achalasia in Central Chicago, 2004-2014, Since the Widespread Use of High-Resolution Manometry. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2017; 15: 366-373. 2016/09/02. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.030.
10. Sadowski, DC, Ackab, F, Jiang, B, et al. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2010; 22: e256-261. 2010/05/15. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01511.x.
11. Fox, MR, Bredenoord, AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut* 2008; 57: 405-423. 2007/09/27. DOI: 10.1136/gut.2007.127993.
12. Carlson, DA, Ravi, K, Kabrila, PJ, et al. Diagnosis of Esophageal Motility Disorders: Esophageal Pressure Topography vs. Conventional Line Tracing. *The American journal of gastroenterology* 2015; 110: 967-977; quiz 978. 2015/06/03. DOI: 10.1038/ajg.2015.159.
13. Soudagar, AS, Sayuk, GS, Gyawali, CP. Learners favour high resolution oesophageal manometry with better diagnostic accuracy over conventional line tracings. *Gut* 2012; 61: 798-803. 2011/10/15. DOI: 10.1136/gut-jnl-2011-301145.
14. Clouse, RE, Staiano, A, Alrakawi, A, et al. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *The American journal of gastroenterology* 2000; 95: 2720-2730. 2000/10/29. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03178.x.
15. Roman, S, Huot, L, Zerbib, F, et al. High-Resolution Manometry Improves the Diagnosis of Esophageal Motility Disorders in Patients With Dysphagia: A Randomized Multicenter Study. *The American journal of gastroenterology* 2016; 111: 372-380. 2016/02/03. DOI: 10.1038/ajg.2016.1.
16. O'Rourke, AK, Lazar, A, Murphy, B, et al. Utility of Esophagram versus High-Resolution Manometry in the Detection of Esophageal Dysmotility. *Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2016; 154: 888-891. 2016/02/26. DOI: 10.1177/0194599816629379.
17. Parkman, HP, Maurer, AH, Caroline, DF, et al. Optimal evaluation of patients with nonobstructive esophageal dysphagia. *Manometry, scintigraphy, or videoesophagography? Digestive diseases and sciences* 1996; 41: 1355-1368. 1996/07/01.
18. Aronova. Esophageal Dysmotility and the Utility of Barium Swallow: An Opaque Diagnosis. *Ann Surgery and Perioperative Care* 2017.
19. El-Takli, I, O'Brien, P, Paterson, WG. Clinical diagnosis of achalasia: how reliable is the barium x-ray? *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2006; 20: 335-337. 2006/05/13.
20. Yamasaki, T, Tomita, T, Mori, S, et al. Esophagography in Patients With Esophageal Achalasia Diagnosed With High-resolution Esophageal Manometry. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2018; 24: 403-409. 2018/07/04. DOI: 10.5056/jnm17147.
21. Blonski, W, Kumar, A, Feldman, J, et al. Timed Barium Swallow: Diagnostic Role and Predictive Value in Untreated Achalasia, Esophagogastric Junction Outflow Obstruction, and Non-Achalasia Dysphagia. *The American journal of gastroenterology* 2018; 113: 196-203. 2017/12/20. DOI: 10.1038/ajg.2017.370.
22. Robof, WO, Hirsch, DP, Kessing, BF, et al. Efficacy of treatment for patients with achalasia depends on the distensibility of the esophagogastric junction. *Gastroenterology* 2012; 143: 328-335. 2012/05/09. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.048.
23. Rieder, E, Swanstrom, LL, Perretta, S, et al. Intraoperative assessment of esophagogastric junction distensibility during per oral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal motility disorders. *Surgical endoscopy* 2013; 27: 400-405. 2012/09/08. DOI: 10.1007/s00464-012-2484-0.
24. Pandolfino, JE, de Ruigh, A, Nicodeme, F, et al. Distensibility of the esophagogastric junction assessed with the functional lumen imaging probe (FLIP) in achalasia patients. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2013; 25: 496-501. 2013/02/19. DOI: 10.1111/nmo.12097.
25. Smeets, FG, Masclee, AA, Keszhelyi, D, et al. Esophagogastric junction distensibility in the management of achalasia patients: relation to treatment outcome. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2015; 27: 1495-1503. 2015/08/13. DOI: 10.1111/nmo.12651.
26. Chen, JW, Rubenstein, JH. Esophagogastric junction distensibility assessed using the functional lumen imaging probe. *World journal of gastroenterology* 2017; 23: 1289-1297. 2017/03/10. DOI: 10.3748/wjg.v23.i7.1289.

Актуальные вопросы диагностики и ведения острого инфаркта миокарда с подъемом интервала ST

Т.Н. Мудрицкая, Н.В. Жукова, Е.И. Григоренко

Topical issues of diagnosis and management of acute ST-elevation myocardial infarction

T.N. Mudritskaya, N.V. Zhukova, E.I. Grigorenko

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

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, диагностика и лечение

Резюме

Актуальные вопросы диагностики и ведения острого инфаркта миокарда с подъемом интервала ST

Т.Н. Мудрицкая, Н.В. Жукова, Е.И. Григоренко

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости и смертности в большинстве стран мира, Европы и Российской Федерации. Несмотря на большое количество публикаций по вопросам ведения и лечения острого инфаркта миокарда с подъемом интервала ST интерес к этой теме не ослабевает из-за значительного влияния на показатели смертности. Российским кардиологическим обществом в 2020 г. утверждена обновленная версия Клинических рекомендаций по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом интервала ST. Ключевыми положениями новых рекомендаций является смещение стратегии реперфузионной терапии в сторону приоритетного применения первичного чрескожного внутрикоронарного вмешательства, усовершенствования методики назначения современных антиагрегационных препаратов.

В статье рассмотрены вопросы современных дефиниции, классификации и диагностических критериев инфаркта миокарда. Стратегия и тактика реперфузионной терапии определяется интервалами времени, в течение которых пациентам устанавливают диагноз, и принимается решение о госпитализации в центр инвазивной кардиологии. Обсуждены варианты терапии сопровождения тромболизиса и стентирования. Представлены оптимальные сроки проведения двойной антиагрегационной терапии при различных вариантах реперфузионного лечения (стентирование, тромболизис). Приводятся сведения о применении бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-

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

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

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

превращающего фермента, блокаторах минералокортикоидных рецепторов в лечении пациентов с инфарктом миокарда с подъемом интервала ST. Представлены данные о гипополипидемической терапии при инфаркте миокарда с подъемом интервала ST.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, диагностика и лечение

Abstract

Topical issues of diagnosis and management of acute ST-elevation myocardial infarction

T.N. Mudritskaya, N.V. Zhukova, E.I. Grigorenko

Cardiovascular diseases occupy a leading position in the structure of morbidity and mortality in most countries of the world, Europe and the Russian Federation. Despite a large number of publications on the management and treatment of acute myocardial infarction with an elevation of the ST interval, interest in this topic has not diminished due to its significant impact on mortality rates. In 2020, the Russian Cardiological Society approved an updated version of the Clinical Guidelines for the Management of Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. The key provisions of the new recommendations are the shift in the strategy of reperfusion therapy towards the priority use of primary percutaneous intracoronary intervention, improvement of the method of prescribing modern antiplatelet drugs.

The article deals with the issues of modern definition, classification and diagnostic criteria for myocardial infarction. The strategy and tactics of reperfusion therapy is determined by the time intervals during which patients are diagnosed and a decision is made to be admitted to the center of invasive cardiology. The treatment options for accompanying thrombolysis and stenting are discussed. The optimal timing of dual antiplatelet therapy for different types of reperfusion treatment (stenting, thrombolysis) is presented. The article provides information on the use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, mineralocorticoid receptor blockers in the treatment of patients with ST elevation myocardial infarction. The data on lipid-lowering therapy for myocardial infarction with an increase in the ST interval are presented.

Keywords: ischemic heart disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction, diagnosis and treatment

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться ведущей причиной смертности во всем мире [1,14]. В Европе ежегодно отмечают до 1,8 млн смертей от ИБС, основная доля которых приходится на острый инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом ST (ИМпST). Увеличение применения стратегии реперфузионной терапии, выполнение первичных чрескожных вмешательств (ЧКВ), использование современных антитромботических препаратов и отлаженной системы вторичной профилактики в последние годы позволило снизить уровень ранней и отдаленной смертности от ИМпST. Тем не менее, летальность остается существенной. Согласно сведениям национальных регистров внутригоспитальная летальность от ИМпST в странах Европы варьируется от 4 до 12% [14]. По данным Центрального Научно-исследовательского института организации и информации здравоохранения Министерства здравоохранения в РФ ежегодно фиксируется свыше 180 тыс. случаев ИМ, госпитальная летальность варьирует от 12 до 17% [1]. Российским кардиологическим обществом в 2020 г. утверждена обновленная версия Клинических рекомендаций по ведению пациентов с острым ИМпST. На некоторых положениях клинических рекомендаций мы остановимся в данном обзоре.

Диагноз ИМ устанавливают в тех случаях, когда имеет место доказанное повреждение миокарда.

Принятое в настоящее время определение заболевания гласит, что ИМ это смерть кардиомиоцитов, обусловленная пролонгированной ишемией. Критериями диагностики ИМ являются: повышение концентрации сердечного тропонина в крови, превышающей 99-й перцентиль верхней референсной границы; остро возникшие ишемические изменения на ЭКГ; появление патологических зубцов Q на ЭКГ; наличие новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости, установленных методами визуализации; обнаружение внутрикоронарного тромбоза при коронарографии. В свою очередь термин острый коронарный синдром (ОКС) рекомендуют использовать для обозначения симптомов, позволяющих только подозревать ИМ или нестабильную стенокардию. А диагноз ОКС устанавливать на время, пока еще нет убедительных доказательств наличия или отсутствия некроза кардиомиоцитов. Следовательно, ОКС представляет собой лишь предварительный диагноз на первые часы или сутки заболевания. При прояснении ситуации диагноз ОКС трансформируется в клинический диагноз ИМ. В зависимости от причины выделяют несколько типов ИМ. Тип 1. ИМ, развившийся вследствие разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки с последующим формированием внутрикоронарного тромба. Тип 2. ИМ, развившийся в результате

ишемии, вызванной причинами, не связанными с тромбозом коронарной артерии (анемия, аритмии, гипотония и др.). Тип 3. Внезапная смерть, обусловленная ишемией миокарда, которая произошла до взятия образцов крови на биомаркеры некроза миокарда и подтвержденная на аутопсии. Тип 4а. ИМ, связанный с осложнениями, возникшими во время процедуры ЧКВ или в течение 48 ч после нее. Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом коронарного стента. Тип 4с. ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ. Тип 5. ИМ, связанный с операцией коронарного шунтирования. Преобладающим вариантом ИМпСТ (до 90% от всех ИМ) является тип 1, как правило, развивающийся вследствие тромбоза крупной коронарной артерии. У большинства больных с ИМпСТ в результате тромбоза и даже при использовании современного лечения некроз кардиомиоцитов может быть разных размеров. Трансмуральность и размер некроза определяют риск развития потенциально фатальных осложнений, желудочковых аритмий (фибрилляция желудочков) с угрозой асистолии и остановки кровообращения, разрывов миокарда. Последующее некрозу ремоделирование левого желудочка ухудшает его насосную функцию и ведет к появлению сердечной недостаточности (СН), а иногда формированию постинфарктной аневризмы с ее тромбозом и усугублением СН.

Реперфузионная терапия

Устранение окклюзирующего тромба и восстановление проходимости коронарной артерии (реперфузия) является основным рекомендованным методом лечения ИМпСТ. Все пациенты ИМпСТ с момента установления диагноза должны рассматриваться как кандидаты на реперфузионное лечение. В качестве преимущественной стратегии реперфузионного лечения пациентов с острым ИМпСТ рекомендуют первичное ЧКВ. Эффективность ЧКВ сильно зависит от времени доставки пациента в инвазивную лабораторию. Правильно организованная маршрутизация пациента, транспортирование его после постановки диагноза в обход приемного отделения непосредственно в рентгенооперационную для проведения ЧКВ позволяет уменьшить уровень летальности по ИМпСТ.

Рекомендовано:

- если пациент с острым ангинозным приступом может быть доставлен в течение 2 ч (120 мин) в так называемый ЧКВ центр, то его должны госпитализировать в этот центр и выполнить процедуру ЧКВ (60 мин выделяется на транспорт, 60 минут на диагностику);
- если пациент был доставлен в клинику, в которой не выполняется ЧКВ и от начала появления симптомов не прошло 2 ч, пациента необходимо перевести в ЧКВ центр где ему должно быть проведено ЧКВ;
- если от начала появления симптомов прошло

более 2 ч, но менее 12 ч, пациенту выполняется процедура тромболизиса (или догоспитально, или в стационаре);

- если от начала болевого синдрома прошло более 12 ч, то рекомендуется пациента госпитализировать в ЧКВ центр и
- если общее время от начала заболевания менее 48 ч, то пациенту выполняется ЧКВ. После 48 ч от начала заболевания ЧКВ проводят только по специальным показаниям (рецидивирование ишемических симптомов, гемодинамическая нестабильность, жизнеопасные желудочковые аритмии).

При выполнении процедуры ЧКВ у пациентов с ИМпСТ рекомендуется отдавать предпочтение коронарному стентированию перед баллонной ангиопластикой. Несмотря на многочисленные дискуссии о полной реваскуляризации (многососудистом вмешательстве), во время первичной ЧКВ рекомендуют проводить вмешательство преимущественно на инфаркт-зависимой артерии. У пациентов с многососудистым поражением возможно выполнение этапной ЧКВ, о сроках проведения которой нет единого мнения. Для снижения риска рецидива ИМ и тромбоза стентов рекомендуют использовать стенты с лекарственным покрытием и сопровождающей современной антитромбоцитарной терапией. Однако в случае недоступности стентов с лекарственным покрытием воздерживаться от стентирования не оправдано, стентирование проводят, используя другие модели стентов.

Особенности антитромбоцитарной терапии при ЧКВ

В качестве основного антитромбоцитарного препарата рекомендуют ацетилсалициловую кислоту (АСК), которую назначают в нагрузочной дозе 150-300 мг. Дополнительно к АСК рекомендуют использовать блокатор P2Y₁₂ тикагрелор перед или во время проведения ЧКВ. Тикагрелор назначают в нагрузочной дозе 180 мг, затем переходят на поддерживающую дозу 90 мг 2р/сут. При отсутствии противопоказаний (нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, продолжающееся кровотечение) в дополнение к АСК может быть назначен другой блокатор P2Y₁₂ празугрел в нагрузочной дозе 60 мг с переходом на поддерживающую дозу 10 мг/сут. В случае непереносимости или недоступности тикагрелора или празугрела рекомендуют клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг с переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут. После процедуры ЧКВ со стентированием двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая АСК и ингибитор P2Y₁₂ должна быть продолжена до 12 мес. Длительность ДАТТ определяется степенью индивидуального риска развития кровотечения у каждого конкретного пациента. При высоком риске кровотечения длительность ДАТТ может быть сокращена до 6 мес., при низком риске напротив может быть увеличена до 36 мес.

Тромболитическая терапия

Пациентам с ИМпСТ с длительностью симптомов (12 часов, которым не может быть выполнена процедура ЧКВ показана тромболитическая терапия. При этом введение тромболитика должно быть начато в пределах 10 минут от постановки диагноза, после уточнения наличия противопоказаний. Абсолютные противопоказания: ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии; ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев; повреждения, новообразования, артериовенозные мальформации ЦНС; желудочно-кишечное кровотечение (в течение предшествующего месяца); геморрагический диатез или кровоточивость (кроме метроррагий); недавнее хирургическое вмешательство, недавняя серьезная травма; расслоение аорты; пункция некомпенсируемых сосудов или биопсия органов в течение предыдущих 24 ч. Относительные противопоказания: транзиторная ишемическая атака в течение 6 месяцев; прием пероральных антикоагулянтов; беременность и 1-я неделя после родов; неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД (180 мм рт. ст, диастолическое АД (110 мм рт. ст.); тяжелое заболевание печени; инфекционный эндокардит; травматическая и длительная сердечно-легочная реанимация; обострение язвенной болезни. Тромболизис может быть выполнен фибринспецифичным тромболитиком альтеплазой (тканевой активатор плазминогена) в дозе 15 мг болюсно, затем 0,75 мг/кг (до 50 мг), затем 0,5 мг/кг (до 35 мг) в виде внутривенной инфузии или фибриннеспецифичной стрептокиназой в дозе 1,5 млн ЕД. в виде внутривенной инфузии. Существует мнение, что фибринспецифичные и фибриннеспецифичные препараты одинаково влияют на исходы ИМпСТ, но из-за побочных эффектов стрептокиназы предпочтение отдают фибринспецифичным тромболитикам. Тенектеплаза вводится болюсно, дозируется с учетом массы тела пациента и предпочтительно рекомендуется для проведения тромболизиса на догоспитальном этапе. Успешным считают тромболизис, если на ЭКГ подъем ST интервала снижается на 50% и более в течение 90 минут. Пациенты после успешного или неуспешного тромболизиса должны быть направлены в ЧКВ центр для дальнейшего выполнения ЧКВ.

Особенности сопроводительной антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии при тромболизисе

У пациентов с ИМпСТ, получающих тромболитическую терапию, в качестве антикоагулянта первого выбора рекомендуют эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут, для лиц старше 75 лет доза 0,75 мг/кг 2 р/сут, у пациентов со сниженной СКФ доза снижается за счет кратности введения 1 р/сут. Рекомендуют

также ингибитор Ха фактора свертывания крови фондапаринукс в дозе 2,5 мг/сут. Лечение низкомолекулярными гепаринами при ИМпСТ должно продолжиться в течение 8 дней. Использование нефракционированного гепарина (НФГ) в качестве адъювантной терапии при тромболизисе в сравнительных рандомизированных клинических исследованиях не показало преимуществ в снижении риска смерти и повторных ишемических событий, но, тем не менее, его широко применяют, основываясь на многолетнем клиническом опыте. В последние годы НФГ несколько утратил свои позиции в связи с использованием низкомолекулярных гепаринов. Однако НФГ имеет преимущество выбора у пациентов с хронической почечной недостаточностью и у пациентов с избыточной или недостаточной массой тела. Назначают НФГ в виде болюса из расчета 60 ЕД/кг (4000 -5000 ЕД), затем переходят к внутривенной инфузии 1000 ЕД/ч (12 ЕД/кг).

В качестве основного антитромбоцитарного препарата при тромболизисе применяют АСК, при этом прием АСК рекомендован до начала процедуры в нагрузочной дозе 150-300 мг, хотя строгих доказательств использования ее на догоспитальном этапе нет. В добавлении к АСК рекомендовано использовать клопидогрел в нагрузочной дозе 150-300 мг до начала или во время тромболизиса, хотя применение клопидогрела на догоспитальном этапе также не имеет строгих доказательств. В дальнейшем рекомендуется ДАТТ в составе АСК 75-100 мг/сут и клопидогрела 75 мг/сут в течение как минимум 12 мес. Блокаторы P2Y₁₂ тикагрелор и прасугрел в дополнении к АСК не рекомендуют применять до начала или во время тромболитической терапии. В последнее время появились данные о возможности ранней замены клопидогрела на тикагрелор, уже в первые сутки после тромболизиса [5]. В отношении перехода с клопидогрела на прасугрел доказательных оснований недостаточно.

Медикаментозное лечение

Алгоритм оказания неотложной помощи при ИМпСТ

Прежде всего, необходимо обеспечить адекватное обезболивание. Хорошо проведенное обезболивание помогает бороться с излишней активацией симпатической нервной системы, приводящей к тахикардии, повышению АД и создающей дополнительную нагрузку на поврежденную сердечную мышцу. Ангинозный приступ при инфаркте миокарда очень выраженной интенсивности, реакция на прием нитроглицерина, как правило, отсутствует. Если после сублингвального приема таблетки нитроглицерина в дозе 0,5 мг или аэрозоля (спрея) болевой синдром сохраняется, можно рекомендовать повторный прием нитроглицерина. В случае продолжения боли после повторного приема нитроглицерина дальнейший прием препарата не целесообразен и даже опасен развитием гипотонии. Для

устранения боли рекомендуется внутривенное введение морфина (10 мг), который следует вводить дробно. Стартовая доза – 2-4 мг, при необходимости введение морфина повторяют каждые 5-15 мин по 2-4 мг до купирования болевого синдрома. Для купирования болевого синдрома у пациентов с сохраняющейся ишемией и тахикардией и без признаков сердечной недостаточности (СН) рекомендуют внутривенное введение метопролола в дозе 5 мг 2-3 раза с интервалом 2 мин и последующим переходом на прием метопролола сукцината внутрь по 50 мг каждые 6 ч под контролем ЭКГ и АД. При повторном и упорном болевом синдроме можно использовать внутривенное введение нитратов, нитроглицерина или изосорбида динитрата. Особо показано введение нитратов при АГ или СН. Обычная начальная скорость введения нитроглицерина 10 мкг/мин, в дальнейшем скорость введения увеличивают на 10-15 мкг/мин каждые 5-10 мин под контролем АД, снижая его на 10-15%, но не ниже 100 мм рт. ст.

Применение оксигенотерапии при инфаркте миокарда показано пациентам с гипоксемией ($\text{SaO}_2 < 90\%$ или $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст.). Пациентам без гипоксии проведение оксигенотерапии не рекомендуется из-за возможного усиления повреждающего действия на миокард, как было показано в некоторых последних исследованиях [13,22].

Бета-блокаторы

Эффективность перорального приема бета-блокаторов у пациентов после ИМпСТ хорошо изучена, но все исследования проводились давно, в дорецептурную эру. Это часто порождает определенные дискуссии о целесообразности использования бета-блокаторов при ИМ. Раннее, еще при поступлении в стационар, внутривенное введение бета-блокаторов с последующим переходом на пероральный прием рекомендовано у гемодинамически стабильных пациентов, подвергающихся первичному ЧКВ. Эти рекомендации базируются на выводах недавно проведенного исследования EARLY-BAMI, в котором раннее применение метопролола у пациентов с ЧКВ ассоциировалось с клиническими преимуществами (уменьшение частоты желудочковых аритмий), хотя и не влияло на размеры ИМ по данным МРТ [22]. Нельзя было исключить и решающего влияния самой процедуры ЧКВ [11,12]. Данные недавно проведенных регистров показали, что применение бета-блокаторов в течение 2-3,7 лет ассоциировалось со значительным снижением смертности [3,10]. Однако рекомендаций по максимальной продолжительности применения бета-блокаторов у пациентов после ИМ на сегодняшний день нет, пока этот вопрос не изучен. Назначать необходимо препараты с доказанной эффективностью, отечественные авторы рекомендуют у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST отдавать предпочтение метопрололу и карведилолу. Выбор оптимальной дозы при ИМ имеет важнейшее значение, она не должна быть слишком большой, особенно

на старте. Приемлемыми считаются дозы, оттитрованные подобно дозам в исследованиях CAPRICORN, MERIT-HF [7,8]. Абсолютные противопоказания для назначения бета-блокаторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST: кардиогенный шок, тяжелая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, атриовентрикулярная блокада II-III степени без функционирующего водителя ритма сердца. Относительные противопоказания: клинические проявления СН с низким сердечным выбросом, артериальная гипотензия, брадикардия, удлинение интервала PQ >24 сек, обструктивная болезнь легких в анамнезе, симптомы, угрожающие развитием кардиогенного шока. При непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам рекомендуют рассмотреть назначение верапамила у пациентов с ИМ без СН со сниженной ФВ и отсутствии других противопоказаний (брадикардии, нарушения атриовентрикулярной проводимости).

Блокаторы кальциевых каналов

В настоящее время в связи с не изученностью и отсутствием доказанной эффективности рутинное использование блокаторов кальциевых каналов у пациентов с ИМпСТ не рекомендуется. Особо следует избегать назначения нифедипина короткого действия. Что касается дигидропиридиновых производных (амлодипина), то их рекомендуют добавлять к лечению у пациентов с постинфарктной стенокардией при неэффективности бета-блокаторов и нитратов или для улучшения контроля артериальной гипертензии.

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы

Как показано во многих исследованиях раннее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при ИМпСТ хорошо переносится и является безопасным. Особо показана терапия ИАПФ пациентам с СН с фракцией выброса (40%, передней локализации ИМ, артериальной гипертензии и сахарном диабете. Противопоказанием для назначения ИАПФ у пациентов с ИМпСТ является систолическое АД (100 мм рт. ст., выраженная почечная недостаточность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечной артерии, беременность, индивидуальная непереносимость. Пациентам с непереносимостью ИАПФ следует рекомендовать прием блокаторов рецепторов ангиотензина II. Доказанные эффекты для пациентов с ИМпСТ получены при применении валсартана [17].

В последнее время пациентам, перенесшим ИМпСТ и имеющим СН с фракцией выброса (35%, принимающим бета-блокаторы и ингибиторы АПФ, рекомендуют назначать ингибитор нейтральной эндопептидазы (неприлизин) сакубитрил/валсартан [16]. Условием назначения является повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида или N-концевого натрийуретического пептида В-типа, подтверждающего наличие СН, при этом у

пациента систолическое АД должно быть (100 мм рт. ст., расчетная СКФ (30 мл/мин/1,72 м², уровень калия крови не должен превышать 5,2 ммоль/л. В ходе лечения обязателен контроль АД и калия крови. Сакубитрил/валсартан назначают в дозе 200 мг 2 раза в день после отмены ИАПФ/БРА за 36 ч до назначения.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (антагонисты альдостерона)

Хорошо известно, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов, в частности селективный антагонист альдостерона эплеренон, снижают уровень заболеваемости и смертности у пациентов с СН и низкой фракцией выброса после перенесенного ИМ [9, 18]. В последнее время подобные данные получены и для пациентов с острым ИМпСТ с СН и без нее [4,15]. Что позволяет рекомендовать добавление эплеренона к бета-блокаторам и ИАПФ пациентам с ИМпСТ уже в первые сутки при наличии СН и при ее отсутствии. Противопоказания к назначению антагонистов альдостерона: уровень креатинина в крови у мужчин (220 мкмоль/л, у женщин (175 ммоль и концентрация калия (5 ммоль/л. При использовании антагонистов альдостерона необходимо контролировать уровень калия в крови и отменять препарат при его значениях, превышающих 5,5 ммоль/л.

Липидоснижающая терапия

Пациенты с ИМпСТ относятся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска. Для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) им должна быть рекомендована терапия статинами с наибольшим липидоснижающим действием в высоких дозах, в частности аторвастатин в суточной дозе 40-80 мг или розувастатин в суточной дозе 20-40 мг [2]. При этом начинать терапию необходимо как можно раньше, вне зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП, но липидный профиль должен быть определен как можно раньше при госпитализации пациента. Повторный анализ липидов выполняют через 4-6 недель. Терапия статинами обычно хорошо переносится. Возможно развитие миалгии, мышечной слабости, которые быстро проходят и не требуют отмены препарата. Рабдомиолиз с 10-кратным повышением креатинфосфокиназы наблюдается крайне редко. При бессимптомном повышении уровня печеночных трансаминаз в 3 раза и более, рекомендуют снизить дозу статина и продолжить наблюдение. Следует отметить одну особенность статинотерапии при ИМпСТ, в острую фазу ИМ повышение уровня трансаминаз может быть обусловлено некрозом кардиомиоцитов, поэтому не стоит отказываться от назначения статинов по этой причине. При недостаточной эффективности статинов рекомендуют добавить эзетимиб. В исследовании IMPROVE-IT, изучавшем применение комбинации эзетимиба с симвастатином у пациен-

тов с ОКС, было получено существенное снижение частоты ишемических инсультов на 21%, в отношении остальных сердечно-сосудистых событий влияние эзетимиба было небольшим [6]. Эзетимиб у пациентов с ИМпСТ следует использовать в качестве терапии второй линии в сочетании со статинами, если целевой уровень ЛПНП не достигнут при максимально переносимой дозе статинов. Недавно стал доступен новый класс гиполипидемических препаратов – ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9). Данные последних исследований показывают, что ингибиторы PCSK9 способны снижать ЛПНП на 60% в монотерапии или в сочетании с статинами [19, 21, 23]. Однако продолжительность этих исследований была весьма небольшой, менее 2 лет. В настоящее время доступны два ингибитора PCSK9 алирокумаб и эволокумаб. Учитывая короткий период наблюдения и противоречивость полученных в исследованиях данных в отношении влияния ингибиторов PCSK9 на показатели выживаемости и смертности, эксперты Европейского кардиологического общества рекомендуют ограничить применение ингибиторов PCSK9 только отдельными пациентами высокого риска [14]. По мнению российских экспертов, показания для ингибиторов PCSK9 более широкие, при: неэффективности комбинации статинов в максимально переносимых дозах с эзетимибом; остающихся высокими уровнях ЛПНП, на фоне приема статинов в максимально переносимых дозах и непереносимости статинов.

Литература

1. Острый инфаркт миокарда с подъемом ST интервала электрокардиограммы. 2020. – 157с.
2. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-188.
3. Andersson C, Shilane D, Go A.S. et al. Beta-blocker therapy and cardiac event among patients with newly diagnosed coronary heart disease. J. Am. Coll Cardiol 2014;64(3):247-252
4. Beygui F, Cayla G., Roule V et al. ALBATROSS Investigators. Early aldosterone blockade acute myocardial infarction: the ALBATROSS Randomized Clinical Trial. J. Am. Coll Cardiol 2016;67(16):1917-1927.
5. Bernwanger O, J.C. Nicolau, A.C. Carvalho et al. Ticagrelor vs clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2018 May 1;3(5):391-399.
6. Cannon Ch. P., M.A. Blazing, Giugliano R.P et al. Investigator Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-2397.
7. Dargie H. J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. Lancet 2001;357(9266):9-13.
8. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353(9169):2001-2007.
9. Gierard N., Collier T., Pocock S. et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. Eur Heart J 2015;36 (34):2310-2317.
10. J.J. Goldberger Bonow R.O, Cuffe M et. al. OBTAIN Investigators. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. J. Am. Coll Cardiol 2015;66(13):1431-1441.
11. Halkin A., C.L. Grines, D.A. Cox et al. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. J. Am. Coll Cardiol 2004;43(10):1780-1787.
12. K.J. Harjai, G.W. Stone, Boura J. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial

infarction. *Am. J Cardiol* 2003;91(6):655-660.

13. Hofmann R, James S.K, Jernberg T et al. DETO2X-SWEDE-HEART Investigators. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;377:1240-1249.

14. Ibanez B., James S., Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.

15. Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E et al. REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014;35(34):2295-2302

16. McMurray J.J., Packer M., A.S. Desai et al., on behalf of the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.

17. M.A. Pfeffer, McMurray J.J., E.J. Velazquez et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-1906.

18. Pitt B., Remme W., Zannad F et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-1321.

19. J.G. Robinson, Farnier M., Krempf M. et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and

cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-1499.

20. Roolink V., Ibanez B., J.P. Otteranger et al. EARLY-BAMI Investigators. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2705-2715.

21. M.S. Sabatine, R.P. Glugliano, S.D. Wiviott et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL, Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-1509.

22. Stub D, Smith K, Bernard S et al. AVOID Investigators. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2015 Jun 16;131(24):2143-2150. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.14494. Epub 2015, May 22

23. G.G. Schwartz, P.G. Steg, Szarek M., D.L. Bhatt, and ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.

Рекомендации глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких – GOLD 2020 и COVID-19

И.Г. Ульченко, Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова, В.В. Килесса, М.Г. Шкадова

Recommendations of the global initiative on chronic obstructive pulmonary disease-GOLD 2020 and COVID-19

I.G. Ulchenko, E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, M.G. Shcadova

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

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких, лечение, дыхательная недостаточность, пульмонология

Резюме

Рекомендации глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких – GOLD 2020 и COVID-19

И.Г. Ульченко, Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова, В.В. Килесса, М.Г. Шкадова

В статье рассматриваются основные положения изложенные в рекомендациях GOLD 2020. Правильная трактовка понятия ХОБЛ, применение единых диагностических критериев, стандартизация проводимых эпидемиологических и экономических исследований являются необходимыми условиями оценки истинного ущерба, наносимого этим заболеванием. Согласно докладу GOLD 2020, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) определяется как заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и

Ульченко Ирина Григорьевна – 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». medfarm@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Костюкова Елена Андреевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение 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

Крючкова Ольга Николаевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, Corpulmo@yandex.ru

Ицкова Елена Анатольевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение 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

Жукова Наталья Валериевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение 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 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение 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

Шкадова Марина Геннадьевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение 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

является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Описаны новые подходы и алгоритмы ведения больных с хронической обструктивной болезнью легких. Каждый режим фармакологического лечения должен быть индивидуальным и руководствоваться тяжестью симптомов, риском обострений, побочными эффектами, сопутствующими заболеваниями, доступностью и стоимостью лекарства, а также реакцией пациента, предпочтением и способностью использовать различные устройства для доставки лекарства. Ингаляторная техника должна регулярно оцениваться. Приведены данные исследований, которые показывают, что вакцинация против гриппа снижает частоту инфекций нижних дыхательных путей, а пневмококковая вакцинация уменьшает риски инфекции нижних дыхательных путей. Легочная реабилитация улучшает симптомы, качество жизни, а также физическое и эмоциональное участие в повседневной деятельности.

Abstract

Recommendations of the global initiative on chronic obstructive pulmonary disease-GOLD 2020 and COVID-19

I.G. Ulchenko, E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, M.G. Shcadova

The article discusses the main provisions set out in the recommendations of GOLD 2020. The correct interpretation of the concept of COPD, the use of common diagnostic criteria, and the standardization of epidemiological and economic research are necessary conditions for assessing the true damage caused by this disease. According to the GOLD 2020 report, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as a disease characterized by persistent restriction of air flow, which is usually progressive and is the result of a chronic inflammatory response of the respiratory tract and lung tissue to the effects of inhaled damaging particles or gases. New approaches and algorithms for managing patients with chronic obstructive pulmonary disease are described. Each pharmacological treatment regimen should be individual and should be guided by the severity of symptoms, risk of exacerbations, side effects, comorbidities, availability and cost of the drug, as well as the patient's response, preference, and ability to use various devices to deliver the drug. Inhaler technology should be regularly evaluated. Research data shows that flu vaccination reduces the incidence of lower respiratory tract infections, and pneumococcal vaccination reduces the risk of lower respiratory tract infection. Pulmonary rehabilitation improves symptoms, quality of life, and physical and emotional participation in daily activities.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, treatment, respiratory failure, pulmonology.

Международная группа ученых «Глобальная инициатива по ХОБЛ» (GOLD – Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease) создала первое универсальное руководство по диагностике, лечению и предотвращению ХОБЛ (хронической обструктивной болезни легких), занимающей 4 место в мире среди причин смертности [1]. Это руководство – важнейшая инициатива, которая позволит повысить всемирную осведомленность о ХОБЛ, уменьшить заболеваемость и смертность. Программа по ХОБЛ была одобрена ВОЗ и Институтом сердца, легких и крови США. GOLD – это группа, состоящая из экспертов по ХОБЛ и медицинских ассоциаций из более чем 100 стран, стартовала в 1998 году. С тех пор рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ регулярно обновляются. Вносимые изменения основаны на проводимых масштабных исследованиях, появлении новых диагностических и лечебных средств, а также на изменении экологической обстановки и появлении новых факторов риска ХОБЛ. По прогнозам GOLD, в 2020 году она поднимется в этом рейтинге на третью строчку

Изначально GOLD ставила целью лечения снижение выраженности симптоматики для улучшения

качества жизни пациента. Оценка степени тяжести ХОБЛ основывалась на выраженности симптоматики, частоте обострений, риске развития осложнений и ограничении дыхательной функции. Оценивать эти критерии было сложно. Сейчас в клинической практике используются специальные опросники, простые и понятные для каждого пациента. Они позволяют индивидуально оценивать каждого больного ХОБЛ, качественно подбирать схему терапии.

Рекомендации GOLD на 2020 год повторяют таковые на 2019 год. Это пересмотренные и переработанные протоколы 2013-2018 гг., с внесенными изменениями на основании новых клинических исследований.

Научный комитет предложил пошаговый подход к ведению пациентов с ХОБЛ. Начальная терапия подбирается на основании ABCD-оценки (рис. 1).

Дальнейшее ведение пациента зависит от изменений его состояния. Ключевые изменения в рекомендациях GOLD коснулись факторов риска развития болезни, методов диагностики и тактики ведения пациентов.

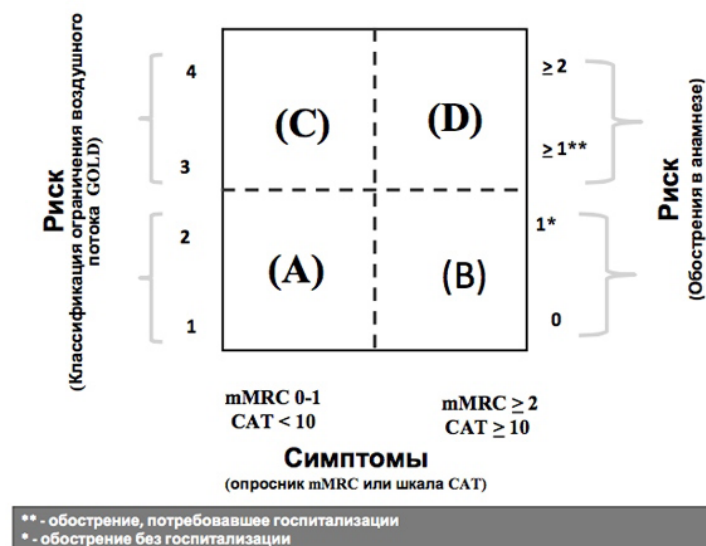


Рис. 1. Комплексная оценка ХОБЛ

Модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (mMRC)		
ПОЖАЛУЙСТА, ПОМЕТЬТЕ КВАДРАТИК, КОТОРЫЙ ПРИМЕНИМ К ВАМ (ТОЛЬКО ОДИН КВАДРАТИК)		
степень	Описание	
степень 0.	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке	☐
степень 1.	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму	☐
степень 2.	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе	☐
степень 3.	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности	☐
степень 4.	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь	☐

Рис. 2. Оценка одышки по шкале mMRC

Общие ключевые моменты GOLD-2020:

✓ Отказ от курения является ключевым. Фармакотерапия и никотиновая замена надежно увеличивают длительную частоту воздержания от курения. Законодательные запреты на курение и консультирование со стороны медицинских работников улучшают показатели отказа от курения.

✓ Эффективность и безопасность электронных сигарет как средства помощи при прекращении курения в настоящее время неясны (по состоянию на 22 октября 2019 года с использованием электронных сигарет было связано 1 604 случая заболевания легких и 34 случая смерти. Все пациенты сообщали об истории использования электронных сигарет или продуктов для вейпинга и большинство из них сообщали об истории использования продуктов, содержащих тетрагидроканнабинол (ТГК)).

✓ Фармакологическая терапия может уменьшить симптомы ХОБЛ, уменьшить частоту и тяжесть обострений, а также улучшить состояние здоровья и переносимость физической нагрузки.

✓ Каждый режим фармакологического лечения должен быть индивидуальным и руководствоваться тяжестью симптомов, риском обострений, побочными эффектами, сопутствующими заболеваниями, доступностью и стоимостью лекарства, а также реакцией пациента, предпочтением и способностью использовать различные устройства для доставки лекарства.

✓ Ингаляторная техника должна регулярно оцениваться.

✓ Вакцинация против гриппа снижает частоту инфекций нижних дыхательных путей.

✓ Пневмококковая вакцинация уменьшает инфекции нижних дыхательных путей.

✓ Легочная реабилитация улучшает симпто-

Ваше имя и фамилия: _____ Сегодняшняя дата: _____ 

Как протекает Ваше хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ)?
Пройдите оценочный тест по ХОЗЛ (COPD Assessment Test™ (CAT))

Данная анкета поможет Вам и медицинскому работнику оценить влияние, которое ХОЗЛ (хроническое обструктивное заболевание легких) оказывает на Ваше самочувствие и повседневную жизнь. Ваши ответы и оценка на основании теста могут быть использованы Вами и медицинским работником для того, чтобы помочь улучшить терапию ХОЗЛ и получить наибольшую пользу от лечения.

В каждом пункте, приведенном ниже, поставьте отметку (X) в квадратике, наиболее точно отражающем Ваше самочувствие на данный момент. Убедитесь в том, что Вы выбрали только один ответ на каждый вопрос.

Пример: Я очень счастлив(а) ☐ 0 ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Мне очень грустно

Вопрос	0	1	2	3	4	5	БАЛЛЫ
Я никогда не кашляю	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Я постоянно кашляю	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
У меня совсем нет ощущения сдавленности в грудной клетке	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
У меня очень сильное ощущение сдавленности в грудной клетке	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Я крепко сплю	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
У меня много энергии	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
У меня совсем нет энергии	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
COPD Assessment Test и логотип CAT являются торговыми марками группы компаний GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Все права защищены. FINAL Russian (Ukraine) CAT, updated 27th August 2010							ОБЩИЙ БАЛЛ

Рис. 3. Опросник CAT

Пожалуйста, обведите кружочком цифру, соответствующую ответу, который наилучшим образом описывает Ваше физическое и эмоциональное самочувствие за последние 7 дней (отметьте только один ответ для каждого вопроса)							
В среднем как часто за последние 7 дней Вы испытывали:	Совсем не испытывал/-а	Редко	Время от времени	Иногда	Часто	Очень часто	Почти постоянно
1. Одышку, находясь в состоянии покоя?	0	1	2	3	4	5	6
2. Одышку при физической нагрузке?	0	1	2	3	4	5	6
3. Беспокойство, что Вы можете простудиться или что у Вас станет хуже с дыханием?	0	1	2	3	4	5	6
4. Подавленное настроение из-за проблем с дыханием?	0	1	2	3	4	5	6
В целом как часто за последние 7 дней:							
5. Вы кашляли?	0	1	2	3	4	5	6
6. У Вас выделялась мокрота?	0	1	2	3	4	5	6
В среднем за последние 7 дней насколько Вы были ограничены в следующих видах деятельности из-за проблем с дыханием:	Совсем не ограничен/-а	Совсем немного ограничен/-а	Немного ограничен/-а	Умеренно ограничен/-а	Очень ограничен/-а	Крайне ограничен/-а	Совершенно ограничен/-а или не был/-а способен/-а это делать
7. Тяжелые физические нагрузки (например, подниматься по лестнице, спешить, заниматься спортом)?	0	1	2	3	4	5	6
8. Умеренные физические нагрузки (например, ходить, выполнять работу по дому, переносить вещи)?	0	1	2	3	4	5	6
9. Повседневные занятия дома (например, одеваться, умываться)?	0	1	2	3	4	5	6
10. Общение с людьми (например, беседа, пребывание с детьми, посещение друзей/родственников)?	0	1	2	3	4	5	6
© Авторские права на опросник CCG защищены. Опросник не может быть изменен, продан (в напечатанном или электронном виде), переведен или адаптирован для других целей без разрешения T. Van Der Molen, Dept. Of General Practice, University of Groningen, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen, The Netherlands							

Рис. 4. Клинический опросник по ХОБЛ

мы, качество жизни, а также физическое и эмоциональное участие в повседневной деятельности.

✓ У пациентов с тяжелой хронической гипоксемией в покое длительная кислородная терапия улучшает выживаемость.

✓ У пациентов со стабильной ХОБЛ и умеренной десатурацией, вызванной отдыхом или физической нагрузкой, длительное лечение кислородом не следует назначать регулярно. Тем не менее, при оценке потребности пациента в дополнительном кислороде необходимо учитывать индивидуальные факторы пациента.

✓ У пациентов с тяжелой хронической гиперкапнией и историей госпитализации по поводу острой дыхательной недостаточности длительная неинвазивная вентиляция может снизить смертность и предотвратить повторную госпитализацию.

✓ У некоторых пациентов с прогрессирующей эмфиземой, резистентной к оптимизированной медицинской помощи, хирургическое или бронхоскопическое интервенционное лечение может быть полезным.

✓ Паллиативные подходы эффективны при контроле симптомов при поздней ХОБЛ [1].

Цели оценки ХОБЛ состоят в том, чтобы определить уровень ограничения воздушного потока, его влияние на состояние здоровья пациента и риск будущих событий (таких как обострения, госпитализация или смерть), чтобы, в конечном итоге, направлять терапию. В прошлом ХОБЛ рассматривалась как заболевание, в значительной степени характеризующееся одышкой. Простая мера одышки, такая как модифицированный Британский медицинский исследовательский совет (mMRC) (рис. 2) было сочтено адекватным для оценки симптомов, поскольку mMRC хорошо относится к другим показателям состояния здоровья и прогнозирует будущий риск смертности. Тем не менее, в настоящее время признано, что ХОБЛ влияет на пациентов, помимо одышки. По этой причине рекомендуется всесторонняя оценка симптомов с использованием таких мер, как оценочный тест ХОБЛ (CAT) (рис. 3) и контрольную анкету ХОБЛ (CCQ) (рис. 4).

Новые факторы риска ХОБЛ

Сильное загрязнение воздуха в жилых помещениях связано с использованием органического топлива — древесина и навоз. Такое топливо используется в странах с низким уровнем развития [1]. Население таких стран составляет около 3 млрд человек. Высокий риск развития ХОБЛ наблюдается у женщин, потому что именно они занимаются домашним хозяйством.

В 2018 году было проведено 11 исследований, которые доказали повышенный риск развития ХОБЛ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Особенности первичной диагностики

Для выявления новых пациентов с ХОБЛ рекомендовано использовать рассылку анкет-опросников. На основании полученных ответов клиницисты смогут составить комплексную оценку риска развития ХОБЛ. При выявлении у пациентов старше 40 лет любого из следующих симптомов следует подозревать ХОБЛ и проводить диагностическую спирометрию:

- стойкая одышка;
- хронический кашель;
- наличие мокроты при кашле;
- рецидивирующие легочные инфекции;
- наличие факторов риска в окружающей среде;
- наличие генетической предрасположенности.

По отдельности эти симптомы не указывают на ХОБЛ, но их сочетание у возрастных пациентов повышает риск развития заболевания.

Особенности фармакотерапии и профилактики обострений

Фармакологическая терапия ХОБЛ используется для уменьшения симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, а также для улучшения толерантности к физической нагрузке и состояния здоровья. Показано преимущество использования комбинированных бронхолитиков перед высокими дозами монотерапии. Комбинированные препараты дают более выраженную бронходилатацию, при этом риск развития побочных эффектов ниже (рис. 5). В терапии ХОБЛ используют длительно действующие b₂-агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).

У пациентов с выраженной симптоматикой в начале терапии комбинация ДДБА/ДДАХП дала больший эффект в сравнении с плацебо и использованием препаратов данной комбинации по отдельности (рис. 6, 7). Снижение дозы комбинации и применение ее 2 раза в день улучшило самочувствие пациентов по сравнению с однократным приемом высокой дозы.

На основании 12 рандомизированных исследований было установлено, что пациенты, получившие поливалентную пневмококковую вакцину, имеют меньший риск обострений ХОБЛ (рис. 8).

Легочная реабилитация

Проведены исследования, доказавшие высокую эффективность легочной реабилитации в улучшении самочувствия пациентов с ХОБЛ [1].

Эффекты легочной реабилитации:

- уменьшение одышки;
- повышение толерантности к физическим нагрузкам;
- снижение частоты обострений;

Лекарственные взаимодействия при терапии COVID – 19: стероиды.

	ATV	LPV/r	ROV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Беклометазон									
Будесонид									
Флутиказон									
Мометазон									
Дексаметазон									
Гидрокортизон (per os)									
Гидрокортизон (локально)									
Метилпреднизолон									
Преднизолон									

ATV	Atazanavir	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	RBV	Ribavirin
FAVI	Favipiravir	TCZ	Tocilizumab
		IFN-β	Interferon beta

	Не должны сочетаться
	При сочетании требуется изменение доз/мониторинг
	Нет клинически значимого взаимодействия

• сокращение сроков госпитализации у пациентов с обострениями.

Вместе с тем остается проблема низкой доступности программы легочной реабилитации. Она связана с географическим фактором, культурными особенностями и финансовыми возможностями разных групп пациентов. Поэтому предлагается внедрение дистанционных программ реабилитации.

Использование уровня эозинофилии крови для оценки эффективности терапии ингаляционных кортикостероидов (ИКС)

Ряд исследований указал, что эффективность ИКС возрастает при увеличении уровня эозинофилов в крови. Пациенты с концентрацией эозинофилов менее 100 клеток на мкл крови почти не отвечают на терапию ИКС. Данный показатель можно использовать для определения группы пациентов с низкой возможностью лечения ИКС (рис. 9). Наивысшая эффективность ИКС наблюдается у пациентов с содержанием эозинофилов более 300 клеток на мкл крови. Механизм этого процесса до

сих пор не установлен.

Ведение пациентов с ХОБЛ

Были пересмотрены алгоритмы начальной и последующей лекарственной терапии пациентов. После установления диагноза ХОБЛ врач должен определить тяжесть состояния пациента и назначить такую терапию, которая снизила бы выраженность имеющихся симптомов. В дальнейшем терапия корректируется в зависимости от изменения состояния пациента. Поддерживающая терапия имеет отдельный алгоритм, не зависит от изначально установленной группы ХОБЛ (рис. 10).

Снижение частоты обострений на фоне ОРЗ возможно при назначении интенсивной терапии ИКС/КДБА в течение 10 дней после начала ОРЗ.

Небольшое РКИ показало, что шестинедельная оксигенотерапия снижает гиперкапнию и улучшает качество жизни пациентов со стабильной ХОБЛ.

Итак, основные изменения в рекомендациях GOLD 2020 касаются большей настороженности в диагностике ХОБЛ и особенностей терапии. Лечение должно подбираться индивидуально для

Лекарственные взаимодействия при терапии COVID – 19: бронхолитики.

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Аклидиний									
Аминофиллин									
Формотерол									
Гликопирроний									
Индакатерол									
Ипратропий									
Монтелукаст									
Олодатерол									
Рофлумиласт									
Сальбутамол									
Сальметерол									
Теofilлин									
Тиотропий									
Умеклидиний									
Вилантерол									

ATV	Atazanavir	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	RBV	Ribavirin
FAVI	Favipiravir	TCZ	Tocilizumab
		IFN-β	Interferon beta

	При сочетании требуется изменение доз/мониторинг
	Возможно слабое взаимодействие, не требуется изменение доз/мониторинг
	Нет клинически значимого взаимодействия

каждого пациента и изменяться в соответствии с улучшением или ухудшением состояния. Цель лечения, как и прежде — улучшить качество жизни и снизить частоту обострений.

Особенности ведения пациентов с ХОБЛ в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

GOLD признает, что пациенты с ХОБЛ имеют наивысший риск неблагоприятного течения COVID-19. Отсутствуют какие-либо научные данные о том,

что ИГКС или СГКС следует отменить пациентам с ХОБЛ во время пандемии COVID-19. Пациенты с ХОБЛ должны поддерживать регулярную терапию. Кислородная терапия должна быть предоставлена в случае необходимости, согласно стандартным рекомендациям.

В опубликованных данных метаанализа, который включает шесть исследований (n-1558), в двух из которых оценивался шанс попадания в отделение интенсивной терапии (ОИТ), в четырех – выраженность клинических симптомов, выявлено, что наличие ХОБЛ у пациентов с ковидинфекцией, увеличивает риск прогрессирования и тяжелого течения COVID-19 в 6 (5,97) раз; Артериальная гипертензия в 2,29, сахарный диабет в 2,47 [2]. В другом европейском исследовании показано, что среди госпитализированных в клинику, у половины пациентов



Рис. 5. Фармакологическая терапия ХОБЛ-2020



Рис. 6 GOLD-2020: алгоритм действий при сохранении одышки

Класс вмешательства	Вмешательство
Бронходилататоры	ДДБА ДДАХ ДДБА+ДДАХ
Стероид-содержащие режимы	ДДБА+ИГКС ДДБА+ДДАХ+ИГКС
Противовоспалительные (нестероиды)	Рофлумиласт
Противоинфекционные	Вакцины Длительная антибактериальная терапия
Мукорегуляторы	N-ацетилцистеин Карбоцистеин
Другие варианты	Отказ от курения Реабилитация Редукция легочного объема Витамин Д

Рис. 7 GOLD-2020: при сохранении одышки на терапии ДДБА/ДДАХ

тяжелого течения новой коронавирусной инфекции развился ОРДС и у 20% из них имелось сопутствующее заболевание ХОБЛ [3]. При этом само заболевание ХОБЛ не является независимым фактором инфицирования SARS-CoV2.

Нет никаких оснований для изменения проводимого базисного лечения, а тем более для деэскалации терапии в период пандемии COVID-19. Более того, проведенное исследование, в котором анализировалось лечение пациентов с Бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ (77% и 23% соответственно, n=7578), показало увеличение приверженности контролирующей терапии в период пандемии COVID-19 на 14,5% [4]. (I.Kayl, et al. J. Allergy Clin Immunol Pract 2020) Это свидетельствует об усилении дисциплинированности пациентов и желании предотвратить возможные осложнения.

Нет оснований для ограничения и отмены ИГКС, если они используются (по обоснованным показаниям) в базисной терапии ХОБЛ. Если при обострении имеется необходимость применения СГКС, то их назначение проводится согласно клиническим рекомендациям. В случае заболевания новой коронавирусной инфекцией пациента с ХОБЛ, необходимо учитывать лекарственные взаимодействия (Табл. 1 и таблица 2).

Комментируя рекомендации GOLD о необходимости вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, показательными являются результаты, недавно опубликованного в журнале Infection, исследования на базе данных клиник г. Ухань. В исследовании учитывались данные 339 заболевших новой коронавирусной инфекцией – возраст более 60 лет, пол, клинические данные, лабораторные тесты, сопутствующие заболевания, осложнения и как это влияло на летальность и выживаемость (до 5 марта 2020 г.). Отмечается, что бактериальная суперинфекция очень часто встречалась в общей кагорте, особенно у погибших пациентов. Частота бактериальной суперинфекции среди умерших составила более 80%. И GOLD говорит, что поддерживает вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции и это касается не только пациентов с ХОБЛ [5, 7].

Российским Респираторным Обществом выпущены рекомендации по проведению функциональных исследований внешнего дыхания в период пандемии COVID-19 (Версия 1.0.). В рекомендациях отмечается, что работа подразделений, выполняющих любые функциональные исследования внешнего дыхания, в период пандемии COVID-19 должна быть перестроена с учетом высокого риска заражения пациентов и медицинского персонала. Не рекомендуется выполнять исследования пациентам с COVID-19 или симптомами ОРВИ. Пациенты, перенесшие COVID-19, не должны направляться на исследования в течение как минимум 30 дней после полного выздоровления. В фазу пандемии рекомендуются следующие подходы для минимизации риска передачи инфекции.

1. Осуществлять строгий отбор пациентов с учетом крайней необходимости обследования.

2. Тщательно опрашивать пациентов на предмет наличия симптомов COVID-19 перед проведением исследования. Оптимально проводить опрос по телефону в день исследования перед поездкой пациента в медицинское учреждение.

3. Все находящиеся в зоне ожидания должны надевать медицинские маски и соблюдать расстояние не менее 2 метров друг от друга. Пациенты должны заходить в кабинет по одному или в сопровождении только одного человека (родителя, опекуна), если такая необходимость существует. Перед входом в кабинет и пациент, и сопровождающий его человек должны обработать руки дезинфицирующим средством, доступность которого следует обеспечить в зоне ожидания.

4. Помещения для проведения исследований и кабинеты персонала должны быть разделены, чтобы свести к минимуму передачу инфекции. Исследования стационарным и амбулаторным пациентам целесообразно проводить в разных кабинетах (если такой возможности нет, то в разные дни).

5. Реорганизовать графики выполнения исследований таким образом, чтобы они включали дополнительное время для проведения после каждого пациента обработки дезинфицирующим средством, предназначенным для очистки и дезинфекции твердых поверхностей оборудования из различных материалов, все потенциально загрязненные поверхности (оборудование, ручки спирометра, подлокотники кресла и др.). Обеспечить не менее 15 минут для проветривания помещения (открытые окна, закрытые двери) и смены средств индивидуальной защиты (СИЗ). После обеззараживания измерительных блоков диагностического оборудования провести повторную калибровку оборудования.

6. Минимальное время между исследованиями должно составлять 30 минут.

Методы исследования и оборудование

1. Функциональные исследования легких должны быть ограничены спирометрией и определением диффузионной способности легких при задержке дыхания (методика одиночного вдоха с использованием газоанализаторов, работающих в режиме реального времени), если диффузионный тест выполняют вне бодикамеры. Измерение общей емкости легких методами бодиплетизмографии или разведения гелия при множественном дыхании в период пандемии не целесообразно. На период развития пандемии следует исключить проведение исследований, связанных с дыханием в закрытом контуре или ограниченном пространстве, бронходилатационных и бронхоконстрикторных тестов, нагрузочным тестированием.

2. Исследования должны проводиться только с использованием высокоэффективных одноразовых

Класс вмешательства	Вмешательство
Бронходилататоры	ДДБА ДДАХ ДДБА+ДДАХ
Стероид-содержащие режимы	ДДБА+ИГКС ДДБА+ДДАХ+ИГКС
Противовоспалительные (нестероиды)	Рофлумиласт
Противоинфекционные	Вакцины Длительная антибактериальная терапия
Мукорегуляторы	N-ацетилцистеин Карбоцистеин
Другие варианты	Отказ от курения Реабилитация Редукция легочного объема Витамин Д

Рис. 8 Мероприятия, снижающие частоту обострений ХОБЛ



Рис. 9 GOLD-2020: контроль обострений ХОБЛ



Рис. 10 GOLD-2020: ведение пациента с ХОБЛ

антибактериальных фильтров с доказанной эффективностью задерживать вирусные частицы при высоком экспираторном потоке. Использование одно-разовых датчиков, совмещенных с мундштуком, на период пандемии не рекомендуется.

3. Необходимо максимально использовать одно-разовые расходные материалы и соблюдать особую осторожность при их утилизации с учетом санитарно-эпидемиологических требований.

4. Многоразовые расходные материалы должны быть тщательно очищены и обработаны в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями.

5. Для амбулаторных пациентов с высоким риском инфицирования COVID-19 возможно проведение спирометрического исследования дистанционно с использованием телемедицины.

6. При необходимости обследование пациентов с высоким риском инфицирования COVID-19 или инфицированных пациентов проводят в отдельном помещении и на оборудовании, предназначенном исключительно для таких категорий больных. Вентиляция в помещении должна соответствовать санитарно-эпидемиологическим требованиям, предъявляемым к инфекционным стационарам, что может быть доступно только в специализированных центрах.

Защита персонала

1. В помещениях, где проводят функциональные исследования внешнего дыхания персонал должен находиться в СИЗ и обязательно снимать СИЗ, покидая эту зону.

2. Исследования должны проводиться в защитных очках или с защитным экраном для лица.

3. Обязательно использовать защитные лицевые маски FFP3 (респиратор с клапаном выдоха), при недостатке масок такой степени защиты возможно использование масок FFP2 (респиратор с клапаном выдоха). Регламент использования защитных средств определяется локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

4. Проводить исследование необходимо в одно-разовых перчатках и следует менять их после каждого пациента, предварительно обработав все поверхности в помещении и оборудование средствами дезинфекции. Гигиена рук персонала до и после использования перчаток, а также рук пациентов должна проводиться в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями.

Дезинфекция помещений и инфекционный контроль

1. Все пациенты в медицинском учреждении должны носить медицинские маски.

2. Протоколы регулярной дезинфекции оборудования должны соответствовать санитарно-эпидемиологическим требованиям и строго соблюдать-

ся.

3. Необходимо обеспечить адекватную вентиляцию помещений. В период пандемии не рекомендуется использовать НЕРА фильтры в системах вентиляции из-за большой вероятности вирусной колонизации. 4. Необходимо обеззараживать помещения ультрафиолетовым светом или озоном с интервалами, соответствующими санитарно-эпидемиологическими требованиями.

5. Внедрить строгие протоколы инфекционного контроля в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями [6].

Безусловно, пациенты с ХОБЛ в период пандемии COVID-19 находятся под пристальным вниманием медицинских работников, для них необходимо полное обеспечение лекарственными препаратами базисной терапии, составление плана действий в случае ухудшения состояния, но и сами пациенты должны тщательно придерживаться базисной терапии и соблюдать все рекомендации по профилактике инфицирования SARS-Cov-2.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2020 // www.GOLDcopd.com. (<http://www.GOLDcopd.com>)
2. B. Wang, et al. Aging 2020
3. M. Drecher et al Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 271-8
4. L. Kayl, et al. J. Allergy Clin Immunol Pract 2020
5. L. Wang et al J Infection 2020
6. http://www.spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_20200606.pdf
7. <https://GOLDcopd.org/GOLD-COVID-19-guidance/>

Анализ влияния электронных сигарет (вейпов) на стоматологический статус

Нат.Н. Каладзе, И.В. Горобец, С.М. Горобец, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, Д.Ю. Крючков, С.А. Бобкова

Analysis of the influence of electronic cigarettes (wapes) on dental status

Nat.N. Kaladze, I.V. Gorobets, S.M. Gorobets, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, D.Y. Kryuchkov, S.A. Bobkova

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

Ключевые слова: стоматологический статус, электронные сигареты, токсичность

Резюме

Анализ влияния электронных сигарет (вейпов) на стоматологический статус

Нат.Н. Каладзе, И.В. Горобец, С.М. Горобец, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, Д.Ю. Крючков, С.А. Бобкова

Быстрое распространение электронных сигарет (вейпинга) среди населения крупных стран мира, в том числе и в России, при достаточно малой изученности его эффектов на организм в целом, и на стоматологический статус, требует проведения новых исследований в данной области. Электронные сигареты испускают аэрозоли, содержащие как никотин, так и ряд токсичных веществ, воздействующих не только на курящего, но и на окружающих его лиц; кроме того, отмечается рост популярности ЭС среди ранее не куривших подростков. Проведенный анализ данных по влиянию электронных сигарет на стоматологический статус показал, что электронные сигареты могут увеличить риск развития кариеса за счет подсластителей в электронной жидкости, что ускоряет образование биопленки на поверхности эмали зуба. Приводят к возникновению ксеростомии, сто-

Каладзе Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии стоматологического факультета Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: natuss-ik@mail.ru, 295006, 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 имени В.И. Вернадского». Контактная информация: gorobets0869@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Романенко Инесса Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, 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 имени В.И. Вернадского». Контактная информация: mail: romanenko-inessa@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Бобкова Светлана Анатольевна – 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 имени В.И. Вернадского». Контактная информация: dantistbobkova@gmail.com, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Джерелей Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: andru2605@mail.ru, 295006, 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 имени В.И. Вернадского». Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Горобец Ирина Валериевна – студентка стоматологического факультета Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: gorobets1910i@gmail.com, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

матита, ангулярного хейлита, заболеваний пародонта и других побочных эффектов применения данных устройств, что необходимо учитывать врачу-стоматологу на приеме и информировать об этом пациентов. Актуально проведение дальнейших исследований для определения всей вероятности возможных канцерогенных соединений, обнаруженных в электронных сигаретах, и в какой степени они влияют на слизистую оболочку полости рта.

Ключевые слова: стоматологический статус, электронные сигареты, токсичность

Abstract

Analysis of the influence of electronic cigarettes (wapes) on dental status

Nat.N. Kaladze, I.V. Gorobets, S.M. Gorobets, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, D.Y. Kryuchkov, S.A. Bobkova

The rapid spread of electronic cigarettes (vaping) among the population of large countries of the world, including Russia, with a rather small study of its effects on the body as a whole and on dental status, in particular, requires new research in this area. Electronic cigarettes emit aerosols containing both nicotine and a number of toxic substances that affect not only the smoker, but also those around him; in addition, there is an increase in the popularity of E.S. among adolescents who have not previously smoked. The analysis of data on the effect of e-cigarettes on dental status showed that e-cigarettes can increase the risk of caries due to sweeteners in e-liquid, which accelerates the formation of biofilm on the surface of tooth enamel. Lead to the occurrence of xerostomia, stomatitis, angular cheilitis, periodontal disease and other side effects of the use of these devices, which must be taken into account by the dentist at the reception and to inform patients about this. Further research is urgently needed to determine the likelihood of possible carcinogenic compounds found in e-cigarettes and to what extent they affect the oral mucosa.

Keywords: dental status, e-cigarettes, toxicity

Актуальность

Курение является одной из самых актуальных проблем в сфере охраны здоровья населения. По данным Всероссийского центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ) в 2016 г. в России процент курящих людей составлял 31%, по данным зарубежной литературы число курильщиков в мире составляет 1,3 млрд на 2016 г. [1]. Кроме того, быстрое распространение электронных систем доставки никотина (вейпинга) среди населения крупных стран мира, в том числе и в России, при достаточно малой изученности его эффектов на организм в целом, и на стоматологический статус, требует проведения новых исследований в данной области.

Цель и задачи

Провести анализ научных работ, посвященных проблеме влияния паров электронных сигарет на слизистую оболочку полости рта, ткани пародонта и твердые ткани зубов курильщиков.

Материал и методы

Обзор литературы по теме исследования проводился в научных базах PubMed, Web of science, Medline с использованием ключевых слов: электронные сигареты, vaping, токсичность, полость рта.

Результаты исследований

Анализ научных данных показал, что в 2013-2015 гг. использование вейпинга среди некурящих составляло около 2%, хотя в таких странах, как США (Флорида) и Польша, оно равнялось соответственно 13 и 19%. В США (Флорида) – соответственно 44,8% в возрастном диапазоне 11-14 лет и 51,7% в возрастном диапазоне 15-18 лет [1]. В Польше распространенность значительно выше (57,4%). США и Польша демонстрируют рост использования электронных сигарет среди некурящей молодежи. Так, во Флориде (США) и в Польше за три года распространенность вейпинга возросла в пять и в восемь раз соответственно, и достигла 6,9 и 13% соответственно [2]. Использование ЭС с 2017 по 2018 год увеличилось на 78% среди учащихся старших классов и на 48% среди учащихся средних школ. Очевидно, что увеличение количества пользователей электронных сигарет по всему миру обусловлено убеждением, что электронные сигареты менее вредны по сравнению с обычными сигаретами [3, 4].

Всероссийский центр изучения общественного мнения (ВЦИОМ) представил данные исследования об использовании электронных никотиновых устройств. Анализ этих данных показал, что треть россиян периодически используют табачные или никотиновые изделия (сигары, сигареты, электронные устройства для нагревания табака, вейпы) — 27%, курящих мужчин в три раза больше, чем женщин — 42% против 15% соответственно. Помимо «классических» видов табачных изделий — сигарет,

сигар, папирос и т.п. — 2% россиян используют современные формы потребления никотина, такие как электронные сигареты (вейпы), устройства для нагревания табака. Среди использующих электронные устройства россиян, 98% ранее курили традиционную табачную продукцию [5].

В Основных тезисах доклада ВОЗ (2018 год) по поводу вейпов указывается: электронные сигареты испускают аэрозоли, содержащие как никотин, так и ряд токсичных веществ, воздействующих не только на курящего, но и на окружающих его лиц; к электронным сигаретам должны применяться ограничения по их продаже, рекламе и использованию, также как и к обычным; запретить электронные сигареты, которые имеют в составе жидкости вкусовые добавки, для уменьшения привлекательности курения для детей и подростков; ВОЗ с тревогой отмечает популярность ЭС среди ранее не куривших подростков; доказательств того, что электронные сигареты помогают бросить курить, недостаточно [1].

Электронные сигареты впервые появились в середине-конце 2000-х годов как средство альтернативы табака. Существует около 500 различных марок данных систем, и разновидностей продукта и технологии. Выделяют несколько видов изделий: устройства первого поколения — обычно имитирующие размер и внешний вид обычных сигарет и состоящие из небольших литиевых батарей и картомайзеров (т.е. картриджей, обычно предварительно заполнены жидкостью, которая омывает распылитель). Батареи могут быть одноразовыми (использоваться только один раз) или перезаряжаемыми. Устройства второго поколения, состоящие в основном из литиевых батарей повышенной емкости и распылителей с возможностью их заправки жидкостью (продается в отдельных бутылках). В самых последних распылителях вы можете просто заменить распылительную головку (сопротивление и фитиль), сохраняя при этом корпус распылителя, тем самым снижая эксплуатационные расходы [6].

Третье поколение устройств (также называемые «моды», от модификаций), состоят из литиевых батарей очень большой емкости со встроенными микросхемами, которые позволяют курильщикам изменять напряжение или мощность (мощность), подаваемую на распылитель. Эти устройства можно комбинировать либо с распылителями второго поколения, либо с перестраиваемыми распылителями, где потребители могут подготовить свои собственные настройки сопротивления и фитиля [6].

По другой классификации они делятся на закрытые и открытые системы главным образом в зависимости от степени контроля пользователя над использованием е-жидкости, а также напряжения и сопротивления, применяемых для нагревания е-жидкости, и способов вентиляции.

Жидкость в е-сигаретах, называемая электронной жидкостью, обычно состоит из пропиленгликоля (ПГ), глицерина, ароматизаторов, воды и нико-

тина. ПГ в основном используется в производстве полимеров и в пищевой промышленности (жидкие подсластители, мороженое и взбитые молочные продукты). ПГ представляет собой вязкую бесцветную жидкость, которая обладает слегка сладковатым вкусом и является одним из основных компонентов электронной жидкости, используемой в вейпах.

Помимо зависимости, никотин способен оказывать неблагоприятное воздействие на развитие плода [7] при беременности и может способствовать возникновению сердечно-сосудистых заболеваний. Никотин не является канцерогеном, но может выступать «стимулятором опухоли» и, по-видимому, участвует в биологии злокачественных опухолей, а также нейродегенеративных заболеваний [8].

Курение электронных сигарет связано со значительно повышенным риском возникновения тяжелых неблагоприятных последствий — таких, как инсульт и инфаркт миокарда. К примеру, в исследовании в рамках проекта «Системы наблюдения за поведенческим фактором риска» указано: после корректировки на ряд факторов, включая возраст, пол, статус курения, наличие диабета и избыточной массы тела/ожирения, курильщики электронных сигарет имели более высокие «шансы» развития и других сосудистых заболеваний. Так, опасность мозгового инсульта оказалась на 71% выше, инфаркта миокарда — на 59%, а риск возникновения стенокардии или ишемической болезни сердца у потребителей электронных сигарет — на 40% выше, чем у тех, кто их не курил.

Имеются данные о существовании около 8000 ароматов для е-жидкости [9], причем, воздействие на здоровье нагреваемых и вдыхаемых ароматизаторов, используемых в е-жидкости, недостаточно хорошо исследовано [10]. Так некоторые авторы утверждают, что нагреваемые и вдыхаемые ароматизаторы с запахом попкорна [11, 12] корицы [13] и вишни при долговременном употреблении вредны для здоровья. Многие из ароматизаторов являются раздражителями и могут усиливать воспаление дыхательных путей [14, 15]; некоторые более цитотоксичны, чем неароматизированный аэрозоль, но менее цитотоксичны, чем табачный дым, либо они повышают чувствительность клеток дыхательных путей к вирусной инфекции после непосредственного контакта с е-жидкостью [16, 17], хотя значимость прямых последствий контакта с е-жидкостью в отличие от аэрозоля неясна [18].

В США болезнь при использовании вейпинга получила название EVALI (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury), что переводится как «травма легких, связанная с употреблением электронных сигарет» [19]. EVALI может отражать спектр болезненных процессов, а не один процесс. Отдельные сообщения о связанных с вейпингом заболеваниях легких описывают острую эозинофильную пневмонию [20], диффузное альвеолярное кровоизлияние [21], липоидную пневмонию [22, 23] и

респираторно-бронхиолитное интерстициальное заболевание легких, предполагающее, что может быть задействовано более одного механизма повреждения. Никаких доказательств инфекционной этиологии обнаружено не было, и исследования жидкостей для электронных сигарет, используемых пациентами с EVALI, не обнаружили бактериально-го загрязнения [24].

Имеется ряд работ, изучавших влияние продуктов электронных сигарет на стоматологический статус. Так авторами показано, что продукты распада пропиленгликоля (ПГ) включают уксусную кислоту, молочную кислоту и пропионовый альдегид, которые токсичны для эмали. Кроме того, ПГ является гигроскопичным продуктом, что означает, что молекулы воды в слюне будут связываться с молекулами ПГ, что приводит к высыханию полости рта. Результатом этого является возникновение ксеростомии, или «сухости во рту», которая, приводит к увеличению количества кариозных полостей, развитию заболеваний пародонта и другим проблемам со здоровьем полости рта [25].

Исследования показали, что сочетание глицерина с ароматизаторами приводит к четырехкратному увеличению микробной адгезии к эмали и двукратному увеличению образования биопленки. Кроме того, было показано снижение твердости эмали на 27% при добавлении ароматизаторов в электронную жидкость по сравнению с неароматизированными контролями. Некоторые ароматы увеличивали образование биопленки, в то время как другие усиливали деминерализацию и способствовали увеличению прикрепления биопленки к эмали зуба. Вязкость электронной жидкости также способствует адгезии *Streptococcus mutans* к ямкам и трещинам на поверхности эмали зубов и может привести к деминерализации тканей зуба [26, 27].

Процент никотина в электронной сигарете намного ниже (0,3-1,8%), чем у традиционных табачных изделий. При этом, один электронный картридж (200-400 затяжек) может сравниться с курением двух-трех пачек обычных сигарет. Опасное воздействие никотина на ткани десны хорошо известно. Известно, что никотин влияет на кровоснабжение десны, поскольку он является вазоконстриктором. Он также влияет на выработку цитокинов, функцию нейтрофилов и другие функции иммунных клеток. Фибробласты десны и клетки пародонтальной связки, а также эпителиальные клетки играют решающую и фундаментальную роль в регенерации пародонта. Реактивность окислителей / активных форм кислорода из аэрозолей е-сигареты сравнима с курением обычной сигареты.

Последние научные данные свидетельствуют, что использование электронных сигарет может быть столь же опасным для стоматологического здоровья, как и использование традиционных табачных изделий. Кроме того, маркетинг сделал электронные сигареты привлекательными для той части молодого населения, которая никогда не употребляла

табак [26, 27].

Примечательно, что поскольку ЭС являются относительно новыми, отсутствуют долгосрочные исследования. Наиболее распространенным побочным эффектом употребления электронных сигарет, является ксеростомия, что было выявлено на основании опроса 19 414 потребителей электронных сигарет, проведенным во всем мире в 2014 году [28].

Наличие ксеростомии с низким или измененным количеством слюны может способствовать повышенному риску развития кариеса, гингивита, эрозии и изъязвлений слизистой оболочки полости рта, кандидоза полости рта, дисгевзии и дисфагии. Уменьшение слюны может привести к жалобам на сухость во рту, неприятный запах изо рта и ощущение жжения в полости рта [29].

Электронные сигареты с ароматизаторами вызывают усиление окислительного / карбонильного стресса и высвобождение воспалительных цитокинов в фибробластах пародонтальной связки человека, объединении предшественников эпителия десны человека (HGEPP) и эпителиальном эпителии. Кроме того, электронные сигареты вызывают усиление окислительных / карбонильных и воспалительных реакций и повреждение ДНК наряду со снижением гистондеацетилазы 2 (HDAC2) посредством RAGE-зависимых механизмов в эпителии десны. Большой отклик вызывают ароматизированные электронные сигареты. Повышенный окислительный стресс, провоспалительные реакции и реакции старения (повреждение ДНК и снижение HDAC2) могут приводить к нарушенной регуляции восстановления из-за провоспалительных реакций и реакций старения в клетках пародонта [30].

Немногие исследования охарактеризовали влияние ЭС на периодонт, но те, которые имеют, показывают, что электронные сигареты способствуют развитию пародонтита [31, 32]. Фибробласты пародонтальной связки человека при инкубации в ментоловом вкусе электронной сигареты показали статистически значимое снижение скорости пролиферации по сравнению с контролем [33]. Аналогичное исследование с участием фибробластов десны человека показало значительную цитотоксичность и индукцию апоптоза после 48 часов воздействия электронной сигареты [34]. Клинические исследования системных рисков для здоровья электронных сигарет малочисленны и ограничены конкретными жидкими компонентами, которые постоянно продолжают изменяться, даже когда проводятся исследования, исследующие эти жидкие компоненты [35, 36].

Недавно в ходе пилотного исследования было обнаружено, что аэрозоли, выделяемые из электронных сигарет во время процесса «парения», содержат скрытый формальдегид. Учитывая, что формальдегид является мощным канцерогеном, вполне вероятно, что хронические пользователи электронных сигарет (особенно пользователи высоковольтных электронных сигарет) могут подвергаться повы-

Литература

шенному риску рака верхних отделов пищеварительного тракта [37]. Было высказано предположение, что скрытый формальдегид, выделяемый электронными сигаретами, может оседать в дыхательных путях более эффективно, чем газообразный формальдегид, выделяющийся из обычных сигарет [37]. Кроме того, исследования, основанные на оценке риска, показали, что риск развития рака в результате длительного парения от употребления электронных сигарет с точки зрения воздействия формальдегида может быть в 15 раз выше, чем при длительном употреблении обычных сигарет. Необходимы дальнейшие исследования для определения всей вероятности возможных канцерогенных соединений, обнаруженных в ЭС, и в какой степени канцерогенный эффект этих соединений влияет на дыхательные пути и общий риск развития рака.

Статистически значимое увеличение распространенности никотинового стоматита, волосатого языка и ангулярного хейлита было сообщено в недавнем проспективном исследовании «случай-контроль», в котором сравнивались поражения слизистой оболочки полости рта у потребителей электронных сигарет ($n = 45$) и бывших обычных курильщиков (которые бросили курить минимум за 6 месяцев до начала исследования; $n = 45$) [38].

Еще одна проблема заключается в ручке варе и литиевых батареях, которые могут перегреваться и взрываться. Эти взрывы обычно объясняются неправильной зарядкой устройства или связаны с типом устройства, называемым механическим модулем, который не имеет внутренней безопасности и может перегреваться, и взрываться. Взрывные травмы от перегрева внутренней литий-ионной батареи во время процесса испарения привели к повреждениям полости рта – переломам зуба, образованию гематом, интраоральным ожогам полости рта и последующим некрозом, перфорации неба и обширным разрывам мягких тканей, требующие значительных косметических и функциональных корректирующих операций.

Проведенный анализ данных по влиянию электронных сигарет на стоматологический статус показал, что электронные сигареты могут увеличить риск развития кариеса за счет подсластителей в электронной жидкости, что ускоряет образование биопленки на поверхности эмали зуба. Приводят к возникновению ксеростомии, стоматита, ангулярного хейлита, заболеваний пародонта и других побочных эффектов применения данных устройств, что необходимо учитывать врачу-стоматологу на приеме и информировать об этом пациентов. Актуально проведение дальнейших исследований для определения всей вероятности возможных канцерогенных соединений, обнаруженных в электронных сигаретах, и в какой степени они влияют на слизистую оболочку полости рта.

1. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025, second edition. Geneva: World Health Organization; 2018
2. Cullen KA, Ambrose BK, Gentzke AS, Apelberg BJ, Jamal A, King BA. Notes from the field: use of electronic cigarettes and any tobacco product among middle and high school students—United States, 2011-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(45):1276-1277. doi:0.15585/mmwr.mm6745a5.
3. Tsai J, Walton K, Coleman BN, et al. Reasons for electronic cigarette use among middle and high school students—National Youth Tobacco Survey, United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(6):196-200.
4. Wang TW, Gentzke A, Sharapova S, Cullen KA, Ambrose BK, Jamal A. Tobacco product use among middle and high school students—United States, 2011-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(22):629-633.
5. Глобальный опрос взрослого населения о пользовании табачными изделиями (Global Adult Tobacco Survey) / 2016.-12 с.
6. Farsalinos, K. E., & Polosa, R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Therapeutic Advances in Drug Safety.* 2014 67-86.
7. Bahl V., Lin S., Xu N., Davis B., Wang Y., Talbot P. (2012) Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol* 34: 529-537.
8. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014
9. Zhu S, Sun J, Bonnerie E, Cummins S, Gamst A, Yin L et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tobacco Control.* 2014;23(suppl 3):iii3-iii9.
10. Barrington-Trimis J, Samet J, McConnell R. Flavorings in Electronic Cigarettes. *JAMA.* 2014;312(23):2493.
11. Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, Fedan K, Simoes E, Enright P. Clinical Bronchiolitis Obliterans in Workers at a Microwave-Popcorn Plant. *New England Journal of Medicine.* 2002;347(5):330-338.
12. Harber P, Saechao K, Boomus C. Diacetyl-Induced Lung Disease. *Toxicological Reviews.* 2006;25(4):261-272.
13. Behar R, Davis B, Wang Y, Bahl V, Lin S, Talbot P. Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids. *Toxicology in Vitro.* 2014;28(2):198-208.
14. Saint DM, Vanillin-triggered migraine. *Food and Chemical Toxicology.* 1997;35(5):527-528.
15. Tierney P, Karpinski C, Brown J, Luo W, Pankow J. Flavour chemicals in electronic cigarette fluids. *Tobacco Control.* 2015;25(e1):e10-e15.
16. Cervellati F, Muresan X, Sticozzi C, Gambari R, Montagner G, Forman H et al. Comparative effects between electronic and cigarette smoke in human keratinocytes and epithelial lung cells. *Toxicology in Vitro.* 2014;28(5):999-1005.
17. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu H. Electronic Cigarette Liquid Increases Inflammation and Virus Infection in Primary Human Airway Epithelial Cells. *PLoS ONE.* 2014;9(9):e108342.
18. Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang Y, Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reproductive Toxicology.* 2012;34(4):529-537.
19. Thota D, Latham E. Case report of electronic cigarettes possibly associated with eosinophilic pneumonitis in a previously healthy active-duty sailor. *J Emerg Med* 2014; 47:15.
20. Agustin M, Yamamoto M, Cabrera F, Eusebio R. Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Vaping. *Case Rep Pulmonol* 2018; 2018:9724530.
21. Viswam D, Trotter S, Burge PS, Walters GI. Respiratory failure caused by lipid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep* 2018; 2018.
22. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest* 2012; 141:1110.
23. Davidson K, Brancato A, Heetderks P, et al. Outbreak of Electronic-Cigarette-Associated Acute Lipoid Pneumonia – North Carolina, July–August 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68:784.
24. Christiani DC. Vaping-Induced Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 2020; 382:960.
25. Ruddick JA. Toxicology, metabolism, and biochemistry of 1,2-propanediol. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1972;21(1):102-111.
26. Kim, S. A., Smith, S., Beauchamp, C., Song, Y., Chiang, M., Giuseppe, A., Kim, J. J. (2018, September 7). Cariogenic potential of sweet flavors in electronic-cigarette liquids. *Plos One*,13(9).
27. Fromm, S., DDS, & Neymark, A., DDS. (2019, January 10). Vaping and oral health: It's worse than you think. <https://www.perioimplantadvisory.com/articles/2019/01/vaping-and-oral-health-it-s-worse-than-you-think.html>

28. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrgopoulos S, Voudris V. Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: a worldwide survey of more than 19,000 consumers. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11(4): 4356-4373.
29. Горобец С.М., Романенко И.Г., Бобкова С.А., Джерелей А.А., Крючков А.Ю., Горобец О.В., Мельниченко А.П. Керостомия. Современный взгляд на проблему Таврический медико-биологический вестник. 2019. Т. 22. № 2. С. 83-89.
30. Sundar IK, Javed F, Romanos GE, Rahman I. E-cigarettes and flavorings induce inflammatory and pro-senescence responses in oral epithelial cells and periodontal fibroblasts. *Oncotarget*. 2016;7(47):77196-77204.
31. Javed F, Kellesarian SV, Sundar IK, Romanos GE, Rahman I. Recent updates on electronic cigarette aerosol and inhaled nicotine effects on periodontal and pulmonary tissues. *Oral Dis*. 2017; 23(8): 1052-1057.
32. Cullen KA, Ambrose BK, Gentzke AS, Apelberg BJ, Jamal A, King BA. Notes from the field: use of electronic cigarettes and any tobacco product among middle and high school students—United States, 2011-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(45):1276-1277.
33. Willershausen I, Wolf T, Weyer V, Sader R, Ghanaati S, Willershausen B. Influence of E-smoking liquids on human periodontal ligament fibroblasts. *Head Face Med*. 2014; 10: 39.
34. Sancilio S, Gallorini M, Cataldi A, di Giacomo V. Cytotoxicity and apoptosis induction by e-cigarette fluids in human gingival fibroblasts. *Clin Oral Investig*. 2016; 20(3): 477-483.
35. Ramôa CP, Eissenberg T, Sabingur SE. Increasing popularity of waterpipe tobacco smoking and electronic cigarette use: implications for oral healthcare. *J Periodontol Res*. 2017; 52(5): 813-823.
36. Pisinger C, Døssing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med*. 2014; 69: 248-260.
37. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 392-394.
38. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontol Scand*. 2018; 76(3): 226-228.

Состояние полости рта и стоматологические вмешательства как фактор риска инфекционного эндокардита. Особенности профилактики

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

The condition of the oral cavity and dental interventions as a risk factor for infectious endocarditis. Features of prevention

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

ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, профилактика, стоматологические вмешательства

Резюме

Состояние полости рта и стоматологические вмешательства как фактор риска инфекционного эндокардита. Особенности профилактики

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

Инфекционный эндокардит, несмотря на достигнутые успехи в лечении и профилактике остается заболеванием с неблагоприятным прогнозом, обусловленным высокой смертностью и тяжелыми осложнениями. Патогенез развития инфекционного эндокардита обусловлен инфицированием эндокарда путем прямой колонизации и инвазии из тока крови при бактериемии, в том числе транзиторной. Бессимптомную, но повторяющуюся бактериемию чаще всего вызывает микрофлора полости рта во время чистки зубов, использования зубной нити, жевания резинки, особенно у пациентов с не санированной полостью рта, что обуславливает актуальность контроля состояния полости рта у пациентов, входящих в группу риска развития инфекционного эндокардита.

Выраженная, но однократная бактериемия при стоматологических вмешательствах в меньшей степени способствует развитию инфекционного эндокардита. Пациентам низкого и умеренного риска развития инфекционного эндокардита после любых стоматологических вмешательств, не зависимо от их тяжести, проведение антибиотикопрофилактики не рекомендуется. При высоком риске инфекционного эндокардита назначение антибиотиков для профилактики рекомендуется

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

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

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

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

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

только при манипуляциях в гингивальной или периапикальной зонах зуба или при перфорации слизистой ротовой полости.

Важность гигиены полости рта необходимо разъяснять не только пациентам высокого, но и умеренного риска. При этом, санация полости рта при высоком риске инфекционного эндокардита рекомендована дважды в год, пациентам умеренного риска санацию полости рта необходимо проводить один раз в год.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, профилактика, стоматологические вмешательства.

Abstract

The condition of the oral cavity and dental interventions as a risk factor for infectious endocarditis. Features of prevention

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

Infective endocarditis, despite the achieved success in treatment and prevention, remains a disease with a poor prognosis due to high mortality and severe complications. The pathogenesis of the development of infective endocarditis is caused by infection of the endocardium by direct colonization and invasion from the bloodstream during bacteremia, including transient. Asymptomatic, but recurring bacteremia is most often caused by the oral microflora during brushing, using dental floss, chewing gum, especially in patients with an unsanitary oral cavity, which determines the relevance of monitoring the state of the oral cavity in patients at risk of developing infective endocarditis.

Severe, but single bacteremia during dental interventions contributes to the development of infective endocarditis to a lesser extent. Antibiotic prophylaxis is not recommended for patients with low and moderate risk of developing infective endocarditis after any dental intervention, regardless of their severity. With a high risk of infective endocarditis, the appointment of antibiotics for prophylaxis is recommended only for manipulations in the gingival or periapical zones of the tooth or for perforation of the oral mucosa.

The importance of oral hygiene needs to be educated not only in high-risk patients but also in moderate-risk patients. At the same time, oral cavity sanitation with a high risk of infective endocarditis is recommended twice a year; patients with moderate risk should be treated with oral cavity sanitation once a year.

Key words: infectious endocarditis, prevention, dental interventions.

Инфекционный эндокардит, несмотря на достигнутые успехи в лечении и профилактике остается заболеванием с неблагоприятным прогнозом, обусловленным высокой смертностью и тяжелыми осложнениями. По данным официальной статистики, в Российской Федерации в период с 2010 г. по 2017 г. в стационарах находилось более 48000 пациентов с диагнозом инфекционного эндокардита, из которых умерло более 10000 человек, больничная летальность составила 21,71% [1]. При этом наблюдается тенденция роста заболеваемости, что обусловлено увеличением числа различных кардиохирургических вмешательств и других инвазивных медицинских процедур. Среди заболеваний сердца, предрасполагающих к развитию инфекционного эндокардита, возрастает доля протезов клапанов сердца и дегенеративных пороков клапанов сердца у пожилых. Сохраняется высокая доля пациентов с инфекционным эндокардитом, связанным с внутривенным употреблением наркотических веществ [2,3].

У пациентов с инфекционным эндокардитом развивается, обусловленное инвазией микроорганизмов, воспаление эндокарда клапанов сердца, пристеночного эндокарда и внутрисердечных искус-

ственных устройств с развитием полипозно-язвенного поражения. Для инфекционного эндокардита характерны такие тяжелые осложнения, как сепсис, прогрессирующая сердечная недостаточность, тромбоэмболии, геморрагические внесердечные проявления [4,5].

Инфекционный эндокардит представляет собой полиэтиологическое заболевание. В настоящее время выявлено более ста возбудителей этого заболевания и их перечень постепенно увеличивается. Около 80% случаев инфекционного эндокардита обусловлено грамположительной бактериальной флорой – стафилококками, преимущественно зелеными стрептококками, энтерококками. До 10% случаев инфекционного эндокардита вызвано грамотрицательными микроорганизмами, которые так же отнесены к типичным возбудителям инфекционного эндокардита. К редким возбудителям инфекционного эндокардита относятся анаэробные бактерии, грибы. Учитывая характер типичных возбудителей инфекционного эндокардита, одним из возможных источников бактериемии является микрофлора полости рта, что обуславливает актуальность применения мер профилактики инфекционного эндокардита врачами стоматологических

специальностей [2,6].

Входные ворота инфекции удается установить только приблизительно в 30% случаев. Наиболее часто выделяют такие предшествующие факторы, как стоматологические манипуляции, инфекции кожи и мочевыводящих путей и ряд ятрогенных факторов к которым относятся внутрисосудистые катетеры, инвазивные диагностические и лечебные вмешательства [2].

Патогенез развития инфекционного эндокардита обусловлен инфицированием эндокарда путем прямой колонизации и инвазии из тока крови при бактериемии, в том числе транзиторной. Бессимптомную, но повторяющуюся бактериемию чаще всего вызывает микрофлора полости рта во время чистки зубов, использования зубной нити, жевания резинки, особенно у пациентов с несанированной полостью рта, что обуславливает актуальность контроля состояния полости рта у пациентов, входящих в группу риска развития инфекционного эндокардита [2,7].

Выраженная, но однократная бактериемия при стоматологических вмешательствах в меньшей степени способствует развитию инфекционного эндокардита, поэтому антибактериальная профилактика рекомендуется только пациентам высокого риска развития инфекционного эндокардита при узком круге стоматологических манипуляций. Однако, как правило, практические врачи стоматологических специальностей с этой проблемой знакомы не достаточно [8,9].

При неповрежденном состоянии эндокард устойчив к инфицированию, но у пациентов с пороками сердца или при имплантации любого внутрисердечного устройства могут развиваться микроповреждения эндокарда с формированием тромбов. Микроорганизмы, прикрепляясь к их поверхности, активно размножаются, преодолевая иммунную защиту организма. Формирующиеся вегетации клапанов сердца в результате отложения на их поверхности фибрина, форменных элементов крови, микроорганизмов увеличиваются в размере. Активная инфекция распространяется на прилегающую соединительную ткань, вызывает ее деструкцию, что приводит к дальнейшему повреждению клапанов сердца. Вегетации и их элементы непрочны связаны с эндокардом, при их отрыве развиваются тромбоэмболические осложнения. Бактериемия вызывает массивное поступление бактериальных токсинов и антител в кровоток, провоцируя системное воспаление и интоксикацию. Агрессивное формирование иммунных комплексов способствует иммуновоспалительному поражению сосудов, почек и других органов и тканей [2,10].

Приведенные выше основные аспекты патогенеза инфекционного эндокардита побуждают к активному применению антибиотикопрофилактики у пациентов, подвергающихся различным медицинским вмешательствам, в том числе стоматологическим. Однако в большинстве современных рекомендаций

по диагностике и лечению инфекционного эндокардита, в том числе в Национальных клинических рекомендациях, и рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов, показания для использования антибиотиков для профилактики инфекционного эндокардита сужены до категории пациентов наиболее высокого риска [2,5]. Это связано с несколькими причинами. Эффективность антибиотиков в профилактике инфекционного эндокардита в настоящее время подтверждена только в исследованиях на животных, рандомизируемое, контролируемое исследование на людях пока не проводилось. Большинство исследований типа случай-контроль не показало риска развития инфекционного эндокардита после инвазивных стоматологических манипуляций. Необоснованное широкое применение антибиотиков способствует формированию устойчивых к ним штаммов бактерий, ну и наконец, применение антибиотиков может сопровождаться рядом неблагоприятных побочных эффектов вплоть до анафилаксии [2,5]. В настоящее время антибиотикопрофилактика разработана на основе обзорных исследований на моделях животных, ее целью является не дать возможности возбудителям прикрепиться к эндокарду после проведения инвазивных вмешательств [6,11].

Пациенты с различной патологией сердца делятся на несколько категорий риска. К категории низкого риска развития инфекционного эндокардита, сопоставимого с общей популяцией, относятся хирургически скорректированные дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок и открытый артериальный проток, проведенное коронарное шунтирование, пролапс митрального клапана, его миксоматозная дегенерация, ревматическая лихорадка без поражения клапанов, имплантированные кардиостимулятор или кардиовертер-дефибриллятор [2,5].

Наиболее высокий риск, обусловленный уровнем смертности и частотой осложнений, имеют пациенты с протезированными клапанами, пациенты с нелеченными синими врожденными пороками сердца или врожденными пороками сердца после паллиативных шунтирующих операций, кондуитов или других протезов, а также, пациенты уже переносившие инфекционный эндокардит. Пациенты с любой другой формой заболевания клапанов сердца относятся к категории умеренного риска [2,5].

Пациентам низкого и умеренного риска развития инфекционного эндокардита после любых стоматологических вмешательств, не зависимо от их тяжести, проведение антибиотикопрофилактики не рекомендуется. При высоком риске инфекционного эндокардита назначение антибиотиков для профилактики рекомендуется только при манипуляциях в гингивальной или периапикальной зонах зуба или при перфорации слизистой ротовой полости, включая манипуляции с корнем зуба и снятие зубных отложений. В этих ситуациях за 30-60 минут до стоматологического вмешательства однократно ре-

Литература

комендовано использовать 2000 мг амоксициллина или ампициллина внутрь, или 50 мг/кг внутривенно. Пациентам с указанием в анамнезе на аллергические реакции на эти препараты рекомендовано использование внутрь 600 мг или 20 мг/кг внутривенно клиндамицина [2,5].

Важность гигиены полости рта необходимо разъяснять не только пациентам высокого, но и умеренного риска. При этом, санация полости рта при высоком риске инфекционного эндокардита рекомендована дважды в год. Пациентам умеренного риска санацию полости рта необходимо проводить один раз в год [2,5].

Пока однозначно не определена тактика в отношении возможности проведения дентальной имплантации. В настоящее время нет данных доказательной медицины против проведения имплантации у пациентов промежуточного и высокого риска. В тоже время с учетом потенциального риска бактериемии при проведении данного вида вмешательств показания необходимо обсуждать индивидуально. Пациентов важно информировать о неопределенности риска инфекционного эндокардита после имплантации и необходимости тщательного наблюдения в случае выполнения данного вмешательства у категорий высокого риска [2].

1. Моисеев ВС, Кобалава ЖД, Писарюк АС, Мильто АС, Котова ЕО, Караулова ЮА, Кажкин ПВ, Чукалин АС, Балацкий АВ, Сафарова АФ Р. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). Кардиология. 2018; № 12 (58): 66-75.
2. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015; 36 (44): 3075-3123
3. Habib G. [и др.]. The ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry. *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2019; 3 (5).
4. Liesenborghs, L, Meyers, S, Vanassche, T, Verhamme P. Coagulation: At the heart of infective endocarditis. *J Thromb Haemost*; 2020;90. 1-14.
5. Инфекционный эндокардит. Клинические рекомендации. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. 2016. Доступно по: <https://raccs.ru/clinic/files/2016/infective-endocarditis.pdf>
6. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ B.-M.F. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008; 117:3118-3125.
7. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н. Е.А.В. Практика проведения микробиологической диагностики инфекционного эндокардита в Российской Федерации. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019; 1 (18): 90-94.
8. Lacassin F, Hoen B, Leport C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Etienne B.S. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J*. 1995;16:1968-1974.
9. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R Q.V. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*. 2003;290: 3207-3214.
10. Thuny F, Grisoli D, Collart F, et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012; 379:965-75.
11. Glenny AM, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L W.H. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. № 10. C. CD003813.

Влияние некоторых флавоноидов на изменение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот в условиях экспериментальной ишемии головного мозга

Д.И. Поздняков, С.Л. Аджирахметова, Н.М. Червонная, В.М. Руковицина, М.В. Ларский

Influence of certain flavonoids on changes in the activity of tricarboxylic acid cycle enzymes in experimental brain ischemia

D.I. Pozdnyakov, S.L. Adjiakhmetova, N.M. Chervonnaya, V.M. Rukovitsina, M.V. Larskiy

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, Ставропольский край, г. Пятигорск

Ключевые слова: ишемия головного мозга, митохондрии, флавоноиды, фармакологическая активность

Резюме

Влияние некоторых флавоноидов на изменение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот в условиях экспериментальной ишемии головного мозга

Д.И. Поздняков, С.Л. Аджирахметова, Н.М. Червонная, В.М. Руковицина, М.В. Ларский

В работе изучено влияние 9 флавоноидов на изменение активности цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы, а также концентрации АТФ и величины зоны некроза головного мозга у крыс в условиях экспериментальной фокальной церебральной ишемии.

Исследование выполнено на 240 крысах-самцах Wistar, которым моделировали ишемическое повреждение головного мозга по модифицированному методу Tamura. Изучаемые соединения и препарат сравнения (этилметилгидроксипиридина сукцинат) вводили в дозе 100 мг/кг через 30 мин. после воспроизведения ишемии и далее однократно в сутки на протяжении 3-х дней, после чего у крыс оценивали изменение активности цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы, концентрации АТФ в супернатанте головного мозга, а также величину зоны инфаркта мозга.

В результате было установлено, что наиболее выраженное влияние на изменение изучаемых показателей оказало введение гесперидина, хризина, малидина и куркумина на фоне применения которых активность цитратсинтазы превосходила показатели группы крыс, получавших рефе-

Поздняков Дмитрий Игоревич, к.ф.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Аджирахметова С.Л. кафедра органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, пр.Калинина, 11, Ставропольский край, Пятигорск, Россия.

Червонная Н.М. кафедра органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, пр.Калинина, 11, Ставропольский край, Пятигорск, Россия.

Руковицина В.М. кафедра органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, пр.Калинина, 11, Ставропольский край, Пятигорск, Россия.

Ларский М.В. кафедра фармацевтической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, пр.Калинина, 11, Ставропольский край, Пятигорск, Россия.

рентный препарат при сопоставимом влиянии на изменение остальных изучаемых параметров. При этом, в условиях применения диосмина, хризантемина, теафлавина, глицетеина и гиперозида также отмечена нормализация исследуемых показателей, но наблюдаемые изменения носили менее выраженный характер.

Таким образом, установлено, что изучаемые флавоноиды в дозе 100 мг/кг per os обладали церебропротекторным действием, вероятно, за счет восстановления активности метаболитических ферментов – цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, митохондрии, флавоноиды, фармакологическая активность.

Abstract

Influence of certain flavonoids on changes in the activity of tricarboxylic acid cycle enzymes in experimental brain ischemia

D.I. Pozdnyakov, S.L. Adjiakhmetova, N.M. Chervonnaya, V.M. Rukovitsina, M.V. Larskiy

The study investigated the effect of 9 flavonoids on changes in the activity of citrate synthase and succinate dehydrogenase, as well as the concentration of ATP and the size of the brain necrosis zone in rats under experimental focal cerebral ischemia.

The study was performed on 240 male Wistar rats that were modeled for ischemic brain damage using the modified Tamura method. The test compounds and the reference drug (Ethylmethylhydroxypyridine succinate) were administered at a dose of 100 mg/kg 30 minutes after ischemia reproduction and then once a day for 3 days, after which the rats were evaluated for changes in the activity of citrate synthase, succinate dehydrogenase, the concentration of ATP in the brain supernatant, as well as the size of the brain infarction zone.

In the result, it was found that the most pronounced effect on the change of the studied parameters had the administration of hesperidin, chrisin, maladin and curcumin, against which the activity citrate synthase exceeded the performance of the group of rats treated by reference drug with a comparable impact on the rest of the studied parameters. At the same time, under the conditions of diosmin, chrysanthemim, theaflavin, glycetein and hyperoside application also showed normalization of the studied parameters, but the observed changes were less pronounced.

Thus, it was found that the use of certain flavonoids at a dose of 100 mg / kg per os had a cerebroprotective effect, probably due to the restoration of the activity of metabolic enzymes – citrate synthase and succinate dehydrogenase.

Keywords: brain ischemia, mitochondria, flavonoids, pharmacological activity

Введение

Митохондрии представляют собой двумембранные органеллы, присутствующие практически во всех эукариотических клетках. Основная роль митохондрий сводится к обеспечению клетки макроэнергетическими соединениями, которые образуются в ходе реакции переноса электронов по митохондриальной дыхательной цепи при участии восстановительных эквивалентов НАДН и ФАДН с созданием протонного градиента в межмембранном матриксе митохондрий [1]. При этом, поскольку внутренняя мембрана митохондрий не проницаема для большинства ионов и малых молекул, образующийся протонный градиент поддерживает мембранный потенциал, необходимый для образования АТФ из АДФ. Описанные выше реакции, объединяющие реакции цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования (OXPHOS) представляют собой респирометрическую функцию митохондрий – направленную на поддержание клеточной биоэнергетики [2]. Однако, за последнее

десятилетие растущий интерес к митохондриальной медицине позволил установить, что функциональная активность митохондрий несколько шире, чем представлялось ранее. Митохондрии являются одними из главных регуляторов кальциевого гомеостаза, реакций апоптоза и образования активных радикалов кислорода [3]. Кроме того, митохондрии участвуют в процессах биосинтеза белка, постстрессорных адаптивных реакциях, термогенезе (рис.1) [4].

В тоже время, являясь лабильными структурами, митохондрии подвержены влиянию ряда неблагоприятных факторов, приводящих к развитию митохондриальной дисфункции, которая может являться, как первичным триггерным механизмом клеточного повреждения, так и вторичным патогенетическим звеном [5]. Как правило, метаболическими нарушениями, ассоциированными с митохондриальной дисфункцией подвержены высокоэнергетические органы: головной мозг, миокард, скелетные мышцы. На сегодняшний день установлено, что структурно-функциональные аномалии митохон-

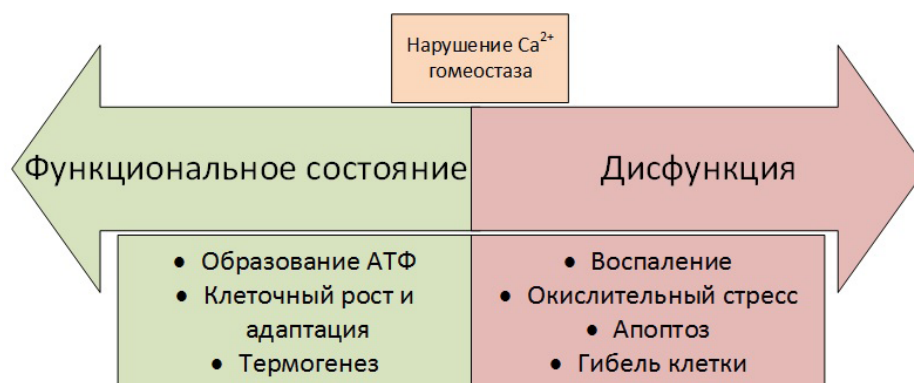


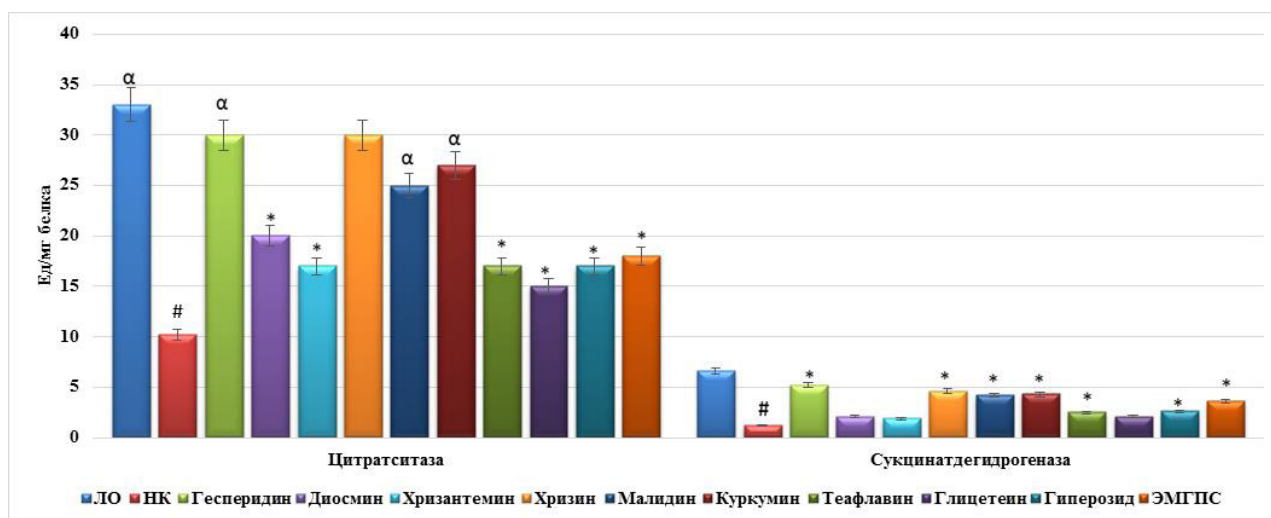
Рис. 1. Характеристика функционального и дисфункционального состояния митохондрий

дрий являются неотъемлемой частью патогенеза ишемического повреждения головного мозга [6] и некоторых нейродегенеративных заболеваний [7]. При этом, ранним прогностически неблагоприятным фактором развития митохондриальных нарушений может являться сниженная активность цитратсинтазы – фермента цикла трикарбоновых кислот, лимитирующего ход окислительно-восстановительных реакций цикла Кребса и являющегося мерой окислительной способности митохондрий [8]. Кроме того, оптимальная митохондриальная функция напрямую зависит от активности сукцинатдегидрогеназы – мембраносвязанного ферментативного комплекса, который участвует в реакциях, как электронного транспорта в дыхательной цепи, так цикла трикарбоновых кислот [9]. Также цитратсинтаза и сукцинатдегидрогеназа представляют собой перспективные фармакотерапевтические мишени для митохондрио-позитивных соединений. В работе Ferro A, et.al, 2017 показано, что «биохимическое шунтирование» митохондриального комплекса I и повышение активности сукцинатдегидрогеназы препятствовало разобщению реакций окислительного фосфорилирования [10]. В тоже время, флавоноиды

– соединения полифенольной структуры с обширным спектром биологической активности могут являться перспективными корректорами митохондриальных нарушений [11]. В связи с этим, цель исследования состояла в оценке влияния некоторых соединений флавоноидного ряда на изменение активности цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы в головном мозге у крыс в условиях церебральной ишемии.

Материал и методы

Исследование выполнено на 240 крысах-самцах линии Wistar, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» и содержащихся в стандартных условиях (температура воздуха – $20 \pm 2^\circ\text{C}$; относительная влажность – $60 \pm 5\%$ при естественной смене суточного цикла и нормальном атмосферном давлении) вивария Пятигорского медико-фармацевтического института. Содержание и проводимые с животными манипуляции соответствовали международным нормам работы с лабораторными животными (Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the council on



Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – группа крыс негативного контроля; ЭМГПС – группа животных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат; # – статистически значимо относительно ЛО группы животных ($p < 0,05$; критерий Ньюмена-Кейсла); * – статистически значимо относительно НК группы животных ($p < 0,05$; критерий Ньюмена-Кейсла); α – статистически значимо относительно ЛО группы животных ($p < 0,05$; критерий Ньюмена-Кейсла).

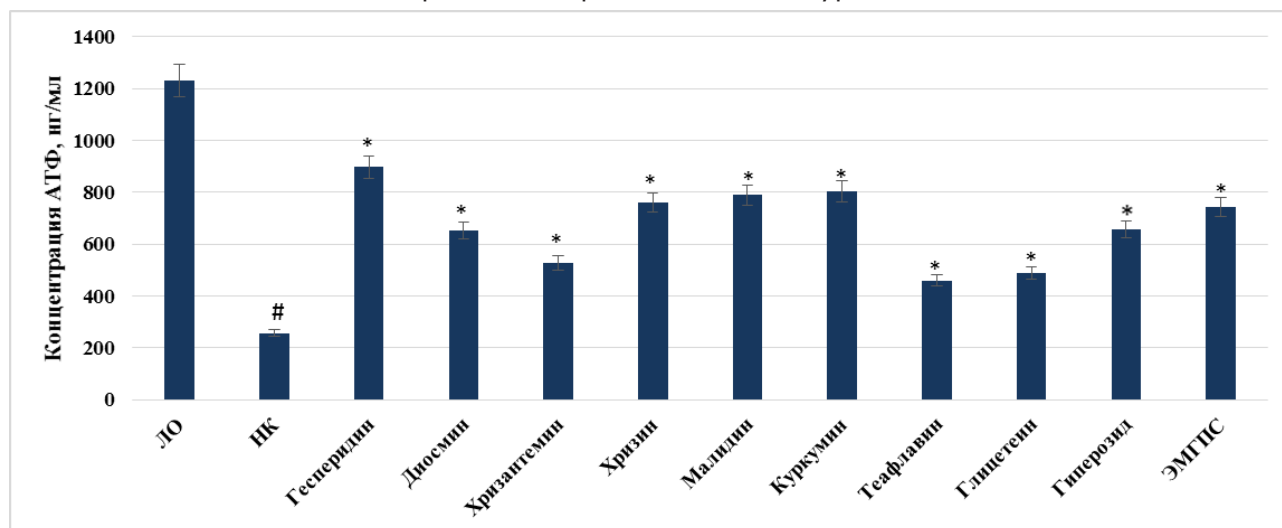


Рис. 3. Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение концентрации АТФ в супернатанте головного мозга у крыс в условиях церебральной ишемии.
Примечание: условные обозначения аналогичны рис.2.

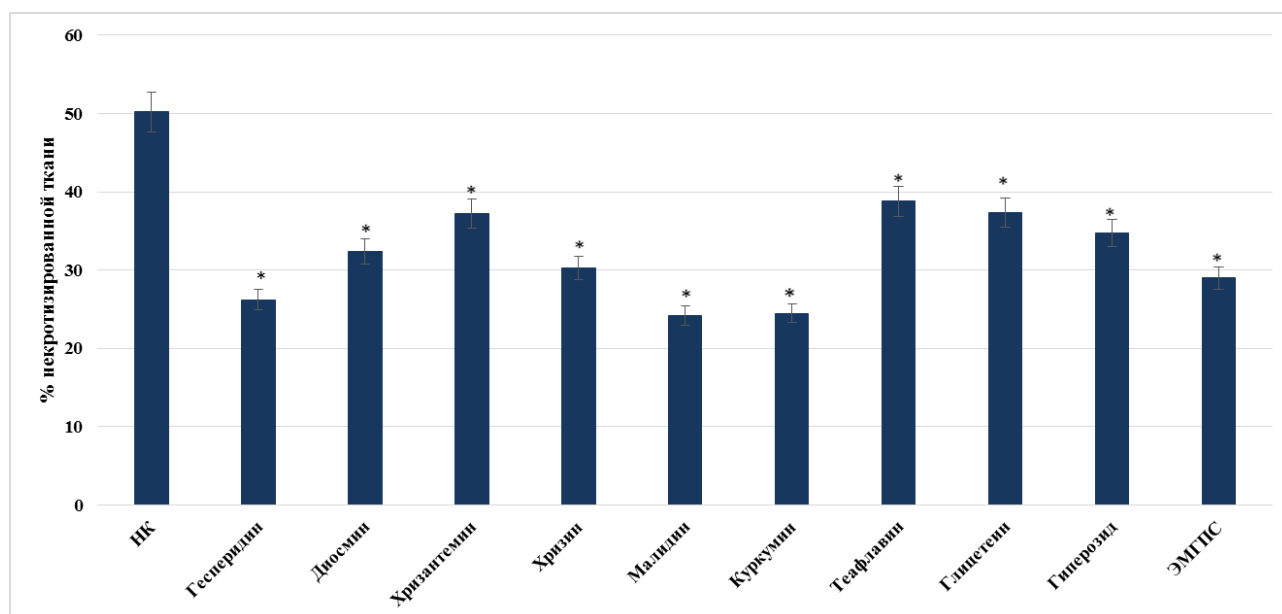


Рис. 4. Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение зоны инфаркта головного мозга у крыс в условиях церебральной ишемии
Примечание: условные обозначения аналогичны рис.2.

the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010). Фокальную ишемию головного мозга у крыс моделировали по модифицированному методу Tamura путем необратимой правосторонней термокоагуляции средней мозговой артерии под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг, интраперитонеально) [12]. При постановке эксперимента было сформировано 12 равных групп животных (n=20 каждая группа, у 10 животных из группы определяли величину зоны некроза головного мозга, у оставшихся крыс оценивали изменение активности цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы и концентрации АТФ). Первая группа крыс – ложнооперированные животные (ЛО), к которым

применялись все последовательные операционные манипуляции за исключением коагуляции артерии; вторая группа – крысы группы негативного контроля (НК) с воспроизведенной ишемией, но лишенные фармакологической поддержки; группа животных получавших референтный препарат (этилметилгидроксипиридина сукцинат «Мексидол», Россия) и группы животных, которым вводили исследуемые соединения: гесперидин, диосмин, хризантемин, хризин, малидин, куркумин, теафлавин, глицетеин и гиперозид. Изучаемые объекты были получены от Hunan Warrant Pharmaceutical (КНР). Препарат сравнения и исследуемые соединения вводились per os в дозе 100 мг/кг через 30 мин. после модели-

рования ишемии и далее на протяжении 72 часов (однократно в день) [13]. Изучаемые вещества вводились в виде тонкодисперсной водной суспензии. Далее по истечении указанного времени животных декапитировали под хлоралгидратной анестезией, вскрывали черепную коробку и извлекали головной мозг, который гомогенизировали в охлажденном PBS с pH 7,4. Полученный гомогенат центрифугировали при 10000g в течении 5 мин. с получением супернатанта, в котором оценивали активность цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы и содержание АТФ. Активность цитратсинтазы определяли по методу Shepherd & Garland, 1969 основанном на спектрофотометрическом определении окрашенных продуктов распада 5,5'-ди-тиобис- (2-нитробензойной кислоты) в присутствии ацетил-КоА и оксалоацетата [14]. Активность сукцинатдегидрогеназы оценивали по методике, предложенной Fischer, et al, 1985 в реакции восстановления 2,6-дихлориндофенола в присутствии феназин метосульфата и сукцината [15]. Полученные результаты активности сукцинатдегидрогеназы и цитратсинтазы выражали в ЕД/на мг белка, определяемого по методу Бредфорда. Концентрацию АТФ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием видоспецифичных реактивов производства Cloud Clone corp (США). Ход анализа строго соответствовал инструкции производителя. Регистрацию оптической плотности и расчет содержания АТФ осуществляли на микропланшетном ридере Infinite F50 (Tecan, Австрия). Величину зоны инфаркта мозга оценивали трифенилтетразолиевым методом, основанном на разнице экстинкций (между интактным и ишемизированным полушариями) хлороформного экстракта гомогената головного мозга, содержащего восстановленный формазан [16].

Полученные результаты статистически обрабатывали, данные выражали в виде $M \pm SEM$. Сравнение средних осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализ с пост-тестом Ньюмена-Кейсла (для нормального распределения) или Краскелла-Уоллиса (для распределения данных отличного от нормального). Проверку нормальности распределения осуществляли с применением критерия Шапиро-Уилка. В работе использован программный пакет статистического анализа «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США).

Результаты

В ходе проведения исследования установлено, что у животных НК группы в сравнении с ЛО крысами наблюдалось уменьшение активности цитратсинтазы (рис.2) – в 3,2 раза ($p < 0,05$) и сукцинатдегидрогеназы – в 5,4 раза ($p < 0,05$), что сопровождалось снижением концентрации АТФ в головном мозге животных НК группы в 4,8 раза ($p < 0,05$) по отношению к аналогичному показателю ЛО группы крыс (рис.3). При этом, следует отметить, что зона цере-

брального некроза у животных, лишенных фармакологической поддержки составляла $50,2 \pm 2,651\%$ (рис.4).

При введении животным этилметилгидроксипиридина сукцината отмечено увеличение активности цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы (рис.2) по отношению к НК группе крыс на 76,1% ($p < 0,05$) и в 2,9 раза ($p < 0,05$) соответственно, что в свою очередь сопровождалось увеличением концентрации АТФ (рис.3) в 2,8 раза ($p < 0,05$). Стоит отметить, что у животных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат, величина зоны инфаркта мозга (рис.4) снизилась относительно аналогичного показателя НК группы крыс на 42,2% ($p < 0,05$).

В условиях введения животным изучаемых соединений отмечено увеличение активности цитратсинтазы (рис.2), при этом активность данного фермента наиболее существенно возросла (по отношению к группе крыс, лишенных фармакологической поддержки) на фоне применения гесперидина (193,5% ($p < 0,01$)); хризина (190,2% ($p < 0,01$)); малидина (144,62% ($p < 0,01$)) и куркумина (164,2% ($p < 0,01$)). В тоже время у животных, получавших диосмин, хризантемин, теафлавин, глицетеин и гиперозид активность цитратсинтазы также была выше по сравнению с показателем НК группы животных на 95,7% ($p < 0,05$); 66,3% ($p < 0,05$); 64,5% ($p < 0,05$); 46,8% ($p < 0,05$) и 66,4% ($p < 0,05$) соответственно (рис.2). Следует отметить, что активность цитратсинтазы на фоне введения животным гесперидина, хризина, малидина и куркумина была на 66,7% ($p < 0,05$); 63,2% ($p < 0,05$); 38,9% ($p < 0,05$) и 50% ($p < 0,05$) выше относительно группы крыс, которым вводили этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Вместе с тем, на фоне введения крысам исследуемых соединений наблюдалось увеличение активности сукцинатдегидрогеназы, которая при введении гесперидина, хризина, малидина, куркумина, теафлавина и гиперозида превосходила аналогичный показатель НК группы животных в 4,2 ($p < 0,05$); 3,7 ($p < 0,05$); 3,4 ($p < 0,05$); 3,5 ($p < 0,05$); 2,0 ($p < 0,05$) и 2,1 раза ($p < 0,05$) соответственно. Следует отметить, что применение диосмина, хизантемина и глицетеина значимого влияния на изменение активности сукцинатдегидрогеназы у крыс не оказало (рис.2).

При применении исследуемых соединений флавоноидного ряда наблюдалось увеличение концентрации АТФ в супернатанте головного мозга животных. Так на фоне введения гесперидина, хризина, малидина, куркумина содержание АТФ было выше аналогичного параметра НК группы крыс в 3,5 ($p < 0,05$); 3,0 ($p < 0,05$); 3,1 ($p < 0,05$) и 3,2 ($p < 0,05$) раза соответственно. Следует отметить, что при применении диосмина, хризантемина, теафлавина, глицетеина и гиперозида концентрация АТФ также увеличилась (в сравнении с НК группой животных) в 2,5 ($p < 0,05$); 2,1 ($p < 0,05$); 1,8 ($p < 0,05$); 1,9 ($p < 0,05$) и 2,6 ($p < 0,05$) раза соответственно. При этом содержание АТФ в супернатанте головного мозга у животных, получавших гесперидин, было на 20,9%

($p < 0,05$) выше аналогичного показателя группы крыс, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат.

В итоге, данные изменения митохондриальной функции могут лежать в основе уменьшения величины зоны церебрального некроза, наблюдаемая при применении изучаемых соединений. На фоне введения гесперидина, хризина, малидина и куркумина зона инфаркта мозга уменьшилась по сравнению с таковой у НК группы животных на 47,8% ($p < 0,05$); 39,6% ($p < 0,05$); 51,8% ($p < 0,05$) и 51,2% ($p < 0,05$) соответственно, что в свою очередь статистически значимо не отличалось от показателя группы животных, получавшей этилметилгидроксипиридина сукцинат. При применении диосмина, хризантемина, теафлавина, глицетеина и гиперозида величина некротического очага у крыс уменьшилась относительно НК группы животных на 35,5% ($p < 0,05$); 25,9% ($p < 0,05$); 22,7% ($p < 0,05$); 25,7% ($p < 0,05$) и 30,9% ($p < 0,05$) соответственно (рис.4).

Обсуждение результатов

На сегодняшний день нарушения церебральной гемодинамики по-прежнему остаются одной из главных медико-социальных проблем. Как правило, лечение ишемического инсульта сводится к двум основным фармакотерапевтическим стратегиям: тромболитическая и церебропротективная терапия. Безусловно, скорейшее применение тромболитических препаратов является первоочередным методом терапии инсульта, в то время как введение церебропротекторов в постишемическом периоде позволяет существенно уменьшить зону инфаркта мозга и, соответственно, улучшить прогностический исход заболевания [17]. Проведенное исследование показало, что применение некоторых соединений представителей класса флавоноидов уменьшало величину зоны «ишемической тени», вероятно, за счет восстановления активности метаболических ферментов – цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы [18]. Однако, уменьшение очага инфаркта мозга может быть связано и с другими видами фармакологической активности, присущей флавоноидам. Так, данный класс соединений известен, прежде всего, своими антиоксидантными свойствами, направленными на инактивацию свободных радикалов и повышение активности эндогенных ферментов антиоксидантной защиты [11]. В тоже время положительное влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на изменение активности цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы может быть опосредованно, «шунтирующим» эффектом сукцинатов в отношении митохондриального комплекса I, что в свою очередь восстанавливает активность митохондриальной дыхательной цепи и реакций цикла трикарбоновых кислот [19].

Заключение

Экспериментальная фокальная ишемия головного мозга у крыс сопровождается уменьшением активности цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы в 3,2 раза ($p < 0,05$) и в 5,4 раза ($p < 0,05$) соответственно, при снижении концентрации АТФ в 4,8 раза ($p < 0,05$).

Применение этилметилгидроксипиридина сукцината способствовало повышению активности цитратсинтазы (на 76,1% ($p < 0,05$)) и сукцинатдегидрогеназы (в 2,9 раза ($p < 0,05$)), повышению концентрации АТФ (в 2,8 раза ($p < 0,05$)) и снижению зоны инфаркта мозга на 42,2% ($p < 0,05$).

В ряду исследуемых объектов наиболее выраженное влияние на изменение изучаемых показателей отмечено при введении гесперидина, хризина, малидина и куркумина, на фоне введения которых активность цитратсинтазы была выше, нежели в группе животных, получавших препарат сравнения на 66,7% ($p < 0,05$); 63,2% ($p < 0,05$); 38,9% ($p < 0,05$) и 50% ($p < 0,05$) соответственно.

Литература

1. Zhou B., Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3716-3726. doi:10.1172/JCI120849
2. Raimundo N. Mitochondrial pathology: stress signals from the energy factory. *Trends Mol Med.* 2014;20(5):282-292. doi: 10.1016/j.molmed.2014.01.005.
3. Glancy B., Willis W.T., Chess D.J., Balaban R.S. Effect of calcium on the oxidative phosphorylation cascade in skeletal muscle mitochondria. *Biochemistry.* 2013;52(16):2793-2809. doi:10.1021/bi3015983
4. Cunningham S.A., Wiesinger H., Nicholls D.G. Quantification of fatty acid activation of the uncoupling protein in brown adipocytes and mitochondria from the guinea-pig. *Eur J Biochem.* 1986;157(2):415-420. doi: 10.1111/j.1432-1033.1986.tb09683.x.
5. Cai Q., Tammineni P. Mitochondrial Aspects of Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1087-1103. doi:10.3233/JAD-160726
6. Ham P.B. 3rd, Raju R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging. *Prog Neurobiol.* 2017;157:92-116. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.06.006
7. Joshi A.U., Mochly-Rosen D. Mortal engines: Mitochondrial bioenergetics and dysfunction in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res.* 2018;138:2-15. doi:10.1016/j.phrs.2018.08.010.
8. de Castro Brás L.E., Cates C.A., DeLeon-Pennell K.Y. Citrate synthase is a novel in vivo matrix metalloproteinase-9 substrate that regulates mitochondrial function in the postmyocardial infarction left ventricle. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(14):1974-1985. doi:10.1089/ars.2013.5411
9. Cimen H., Han M.J., Yang Y., Tong Q., Koc H., Koc E.C. Regulation of succinate dehydrogenase activity by SIRT3 in mammalian mitochondria. *Biochemistry.* 2010;49(2):304-311. doi:10.1021/bi901627u
10. Ferro A., Carbone E., Zhang J. Short-term succinic acid treatment mitigates cerebellar mitochondrial OXPHOS dysfunction, neurodegeneration and ataxia in a Purkinje-specific spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) mouse model. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188425. doi:10.1371/journal.pone.0188425
11. Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:162750. doi:10.1155/2013/162750
12. Tamura A., Graham D.I., McCulloch J., Teasdale G.M. Focal cerebral ischaemia in the rat: Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1981;1(1):53-60.
13. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Эндотелиопротекторные свойства флоридина, 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты и соединения vta-10-18 при экспериментально вызванной ишемии головного мозга. *Астраханский медицинский журнал.* 2016; 11(3):58-64.
14. Shepherd D., Garland P. B. The kinetic properties of citrate synthase from rat liver mitochondria. *The Biochemical Journal.* 1969; 114(3):597-610
15. Fischer J. C., Ruitenbeek W., Berden J. A. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. *Clinica Chimica*

Acta. 1985;153(1):23-26.

16. Воронков А.В., Поздников Д.И., Нугарян С.А. Церебропротективное действие некоторых феноликов в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. *Фармация и фармакология.* 2019;7(6):332-339. doi:10.19163/2307-9266-2019-7-6-332-338
17. Bhaskar S., Stanwell P., Cordato D., Attia J., Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era?. *BMC Neurol.* 2018;18(1):8. doi:10.1186/s12883-017-1007-y
18. Yang J.L., Mukda S., Chen S.D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke. *Redox Biol.* 2018;16:263-275. doi:10.1016/j.redox.2018.03.002
19. Nowak G., Clifton G.L., Bakajsova D. Succinate ameliorates energy deficits and prevents dysfunction of complex I in injured renal proximal tubular cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324(3):1155-1162. doi:10.1124/jpet.107.130872.
20. Zhou B., Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3716-3726. doi:10.1172/JCI120849
21. Raimundo N. Mitochondrial pathology: stress signals from the energy factory. *Trends Mol Med.* 2014;20(5):282-292. doi: 10.1016/j.molmed.2014.01.005.
22. Glancy B., Willis W.T., Chess D.J., Balaban R.S. Effect of calcium on the oxidative phosphorylation cascade in skeletal muscle mitochondria. *Biochemistry.* 2013;52(16):2793-2809. doi:10.1021/bi3015983
23. Cunningham S.A., Wiesinger H., Nicholls D.G. Quantification of fatty acid activation of the uncoupling protein in brown adipocytes and mitochondria from the guinea-pig. *Eur J Biochem.* 1986;157(2):415-420. doi: 10.1111/j.1432-1033.1986.tb09683.x.
24. Cai Q., Tammineni P. Mitochondrial Aspects of Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1087-1103. doi:10.3233/JAD-160726
25. Ham P.B. 3rd, Raju R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging. *Prog Neurobiol.* 2017;157:92-116. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.06.006
26. Joshi A.U., Mochly-Rosen D. Mortal engines: Mitochondrial bioenergetics and dysfunction in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res.* 2018;138:2-15. doi:10.1016/j.phrs.2018.08.010.
27. de Castro Brás L.E., Cates C.A., DeLeon-Pennell K.Y. Citrate synthase is a novel in vivo matrix metalloproteinase-9 substrate that regulates mitochondrial function in the postmyocardial infarction left ventricle. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(14):1974-1985. doi:10.1089/ars.2013.5411
28. Cimen H., Han M.J., Yang Y., Tong Q., Koc H., Koc E.C. Regulation of succinate dehydrogenase activity by SIRT3 in mammalian mitochondria. *Biochemistry.* 2010;49(2):304-311. doi:10.1021/bi901627u
29. Ferro A., Carbone E., Zhang J. Short-term succinic acid treatment mitigates cerebellar mitochondrial OXPHOS dysfunction, neurodegeneration and ataxia in a Purkinje-specific spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) mouse model. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188425. doi:10.1371/journal.pone.0188425
30. Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:162750. doi:10.1155/2013/162750
31. Tamura A., Graham D.I., McCulloch J., Teasdale G.M. Focal cerebral ischaemia in the rat: Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1981;1(1):53-60.
32. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Mamleev A.V. Endothelioprotective properties of flordizine, 4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl cinnamic acid and VMA-10-18 compounds in experimentally induced brain ischemia. *Astrabanskij medicinskij zhurnal.* 2016; 11(3):58-64.
33. Shepherd D., Garland P. B. The kinetic properties of citrate synthase from rat liver mitochondria. *The Biochemical Journal.* 1969; 114(3):597-610
34. Fischer J. C., Ruitenbeek W., Berden J. A. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. *Clinica Chimica Acta.* 1985;153(1):23-26.
35. Voronkov A.V., Pozdnyakov D. I., Nigaryan S. A. Cerebroprotective effect of certain phenolic acids in experimental brain ischemia. *Farmaciya i farmakologiya.* 2019;7(6):332-339. doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-6-332-338
36. Bhaskar S., Stanwell P., Cordato D., Attia J., Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era?. *BMC Neurol.* 2018;18(1):8. doi:10.1186/s12883-017-1007-y
37. Yang J.L., Mukda S., Chen S.D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke. *Redox Biol.* 2018;16:263-275. doi:10.1016/j.redox.2018.03.002
38. Nowak G., Clifton G.L., Bakajsova D. Succinate ameliorates energy deficits and prevents dysfunction of complex I in injured renal proximal tubular cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324(3):1155-1162. doi:10.1124/jpet.107.130872.

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