

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

№4 / 2020 год / www.crimtj.ru

№4

№4 / 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.

№4, 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 16.12.2020 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

CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. VERNADSKY,
MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY

CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский
терапевтический журнал

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

Frequency: quarterly

Published from 2004.

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

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

#4, 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 Kliaritskaia, Simferopol

Assistant of editor-in-chief

YA Moshko, Simferopol

Executive secretary

IA Iskova, Simferopol

Executive editor

EV Maksimova, Simferopol

Editorial Board

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

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

Значение супрагастральной отрыжки при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	6
<i>И.Л. Клярская, В.В. Кривой, Т.А. Цапак, И.А. Иськова</i>	
Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 1.....	13
<i>Т.Н. Мудрицкая, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, Е.И. Григоренко</i>	
Взгляд на проблему ожирения через призму расстройства пищевого поведения.....	19
<i>Т.А. Цапак, И.Л. Клярская, В.В. Кривой, И.А. Иськова</i>	
Что мы знаем про иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции?	26
<i>Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, В.В. Килесса, М.Г. Шкадова, И.Г. Ульченко</i>	
Применение магнитолазерной терапии во фтизиатрии	31
<i>М.М. Юсупалиева, Д.С. Чудинова, А.В. Головатый</i>	

Мировые новости

Гиперурикемия как фактор сердечно-сосудистого риска, актуальность коррекции бессимптомной гиперурикемии	35
<i>О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова</i>	

В помощь практическому врачу

Поражение сердечно-сосудистой системы в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19).....	39
<i>И.С. Греков, М.В. Грушина</i>	
Организация эндоскопической помощи в области эндоскопии желудочно-кишечного тракта в условиях пандемии COVID-19 в соответствии с европейскими рекомендациями.	45
<i>И.Л. Клярская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Ю.С. Работягова, Е.В. Семенихина, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова</i>	

Оригинальные исследования

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и старческой астенией: соотношения риска и пользы.	54
<i>Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, В.В. Килесса, Е.А. Костюкова</i>	
Повышение эффективности ортопедического лечения больных с полным отсутствием зубов при выраженной атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти	59
<i>Г.Ю. Выселко, О.Л. Ирза, О.А. Непрелюк, К.Г. Кушнир</i>	
Эффективность метформина в снижении выраженности дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с генерализованным пародонтитом в сочетании с преддиабетом.....	63
<i>Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец</i>	
Синдром Гудпасчера	69
<i>В.И. Коломиец, Е.Б. Брежнева, Б.Н. Лысоголов, О.Ю. Манохина</i>	

Contents

Lectures and Reviews

The importance of supragastric belching in gastroesophageal reflux disease	5
<i>I.L. Kiliaritskaia, V.V. Krivy, T.A. Tsapyak, I.A. Iskova</i>	
Once again about antibiotics, their safety and antibiotic resistance. Part 1.	12
<i>T.N. Mudritskaya, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, E.I. Grigorenko</i>	
Obesity through the lens of eating disorder	18
<i>T.A. Tsapyak, I.L. Klaritskaya, V.V. Krivoy, I.A. Iskova</i>	
What do we know about the immune response in a new coronavirus infection?	25
<i>N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, V.V. Kilessa, M.G. Shkadova, I.G. Ulchenko</i>	
Application of magnetic laser therapy in phthisiology	30
<i>M.M. Yusupalieva, D.S. Chudinov, V.A. Holovaty.</i>	

World news

Hyperuricemia as a cardiovascular risk factor, relevance of correction of asymptomatic hyperuricemia.....	34
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova</i>	

To help the practitioner

Damage to the cardiovascular system in the setting of a new coronavirus infection (COVID-19) ..	38
<i>I.S. Grekov, M.V. Grushina</i>	
Organization of endoscopic care in the field of endoscopy of the gastrointestinal tract in the context of the COVID-19 pandemic in accordance with European guidelines.....	44
<i>I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Krivoy, Rabotyagova Yu.S., E.V. Semenikhina, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova</i>	
Anticoagulant therapy among patients with atrial fibrillation and senile asthenia: risk-benefit ratios	53
<i>J.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova</i>	

Original articles

Improving the effectiveness of orthopedic treatment of patients with complete absence of teeth with severe atrophy of the alveolar process of the lower jaw.....	58
<i>G.U. Vyselko, O.L. Irza, O.A. Neprelyuk, K.G. Kushnir</i>	
The effectiveness of metformin in reducing the severity of the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with generalized periodontitis in combination with prediabetes	62
<i>D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets</i>	
Goodpasture`s syndrome	68
<i>V.I. Kolomyets, L.B. Brezhneva, B.N. Lisogorov, O.Y. Manohina</i>	

Значение супрагастральной отрыжки при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

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

The importance of supragastric belching in gastroesophageal reflux disease

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

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

Ключевые слова: гастральная отрыжка, супрагастральная отрыжка, импеданс-рН-мониторинг, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, гиперчувствительный пищевод, функциональная изжога.

Резюме

Значение супрагастральной отрыжки при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

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

В обзоре проанализированы данные литературы о роли синдрома чрезмерной отрыжки в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и особенности ведения таких больных. Чрезмерная отрыжка согласно Римским критериям функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) IV пересмотра, по своему происхождению может быть гастральной и супрагастральной. Для определения её типа и выбора адекватной тактики дальнейшего лечения необходимо использование импедансо-рН-метрии в комбинации с манометрией высокого разрешения. Оба типа чрезмерной отрыжки наиболее часто ассоциируются с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и могут обуславливать отсутствие ответа на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) у части пациентов.

При ГЭРБ резистентной к ИПП важно исключить супрагастральную отрыжку, поскольку её наличие требует дифференциального подхода к выбору лечения с применением когнитивно-поведенческой терапии.

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

Кривой Валерий Валентинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 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

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

Abstract

The importance of supragastric belching in gastroesophageal reflux disease

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

The review analyzes literature data on the role of excessive belching in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and the management of this patients. According to the Rome IV criteria of functional gastrointestinal disorders the belching can classify into two types: gastric belching and supragastric belching (SGB). To determine the type of belching and treatment, it is necessary to use an impedance-pH monitoring with high-resolution esophageal manometry. Both types of excessive belching are most commonly associated with gastroesophageal reflux disease (GERD) and may cause nonresponse to proton pump inhibitor (PPI) therapy.

In PPI- refractory GERD, it is important to exclude supragastric belching, since its presence requires a differential approach to the choice of treatment using cognitive-behavioral therapy.

Концептуальные изменения определения отрыжки и аэрофагии в Римских диагностических критериях.

В соответствии с Римскими критериями функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) IV пересмотра отрыжка определяется как слышимый выброс воздуха из пищевода или желудка в глотку. Она может возникать в физиологических условиях и считается расстройством только тогда, когда становится чрезмерной, доставляя пациенту беспокойство. В зависимости от механизма ее развития, данных суточного импеданс-рН мониторинга, в рамках консенсуса выделяют 2 типа отрыжки: гастральную и супрагастральную [1].

Изначально возникновение чрезмерной отрыжки связывалось с перемещением воздуха из желудка в глотку [2], чем и было обусловлено её включение в раздел «аэрофагия» Римских критериев II. Внедрение в клиническую практику внутрипищеводного импеданс-рН-мониторинга, дифференцирующего не только тип (газовый или жидкостный), но и направление движение (антеградное или ретроградное) болюса в пищеводе, позволило Bredenoord et al. обнаружить новый тип отрыжки, названный авторами супрагастральной отрыжкой (СГО). В Римских критериях III определение данной патологии было расширено, включением «неуточненной чрезмерной отрыжки (чрезмерная отрыжка без заглатывания воздуха)» в качестве дополнительной подкатегории к «аэрофагии» с переименованием самой категории в «функциональные нарушения, сопровождающиеся отрыжкой». В то время два термина, «аэрофагия» и «СГО», использовались параллельно, поскольку считалось, что СГО встречается только при аэрофагии [4].

Но, поскольку отсутствовали общепринятые диагностические критерии, позволяющие дифференцировать аэрофагию от физиологического заглатывания воздуха, в положениях Римского консенсуса IV аэрофагия была исключена из раздела «функциональные нарушения, сопровождающиеся отрыж-

кой», а саму отрыжку разделили на чрезмерную ГО и СГО [5].

Гастральная отрыжка (ГО) является физиологическим механизмом изгнания проглоченного воздуха из желудка. Наблюдающееся в ходе этого растяжение проксимального отдела желудка вызывает переходящую релаксацию нижнего пищеводного сфинктера (ПРПС), позволяющую скопившемуся избыточному объёму газа ретроградно вернуться в глотку (рис. 1). ПРПС, является ваго-вагальным рефлексом, замыкающимся на уровне ствола мозга, при котором импульс от растягивающегося кардиального отдела желудка по афферентным волокнам блуждающего нерва через нодулярные ганглии поступает в ядро солитарного тракта. Это вызывает высвобождение оксида азота и вазоактивного кишечного пептида в окончаниях эфферентных волокон блуждающего нерва, иннервирующих нижний пищеводный сфинктер (НПС), приводя к релаксации НПС. Параллельно с этим, за счет сокращения продольной мускулатуры, происходит укорочение пищевода, вызывающее растяжение нейронов Ауэрбахова сплетения, ведущее к дополнительному высвобождению оксида азота при ПРПС [6].

Супрагастральная отрыжка (СГО) - это поведенческое расстройство, при котором воздух, попадая в пищевод, не достигает желудка, а стремительно выходит обратно в глотку, при этом, в отличие от аэрофагии, попадание воздуха в пищевод не сопровождается актом глотания. Физиологический механизм данного явления обусловлен сокращением диафрагмы, создающим отрицательное давление в средостении и пищеводе. Воздух из глотки, при ослаблении верхнего пищеводного сфинктера (ВПС), по градиенту давления поступает в пищевод (всасывание). Затем, вследствие повышения желудочного и пищевого давления, за счет напряжения мышц живота, возникает ретроградное движение воздуха в глотку [1, 7, 8]. У части пациентов помимо всасывания воздуха, отмечается его заглатывание. При этом в эксперименте на животных Lang et al. обнаружили, что растяжение пищевода может возникать при резком вдыхании воздуха с последую-

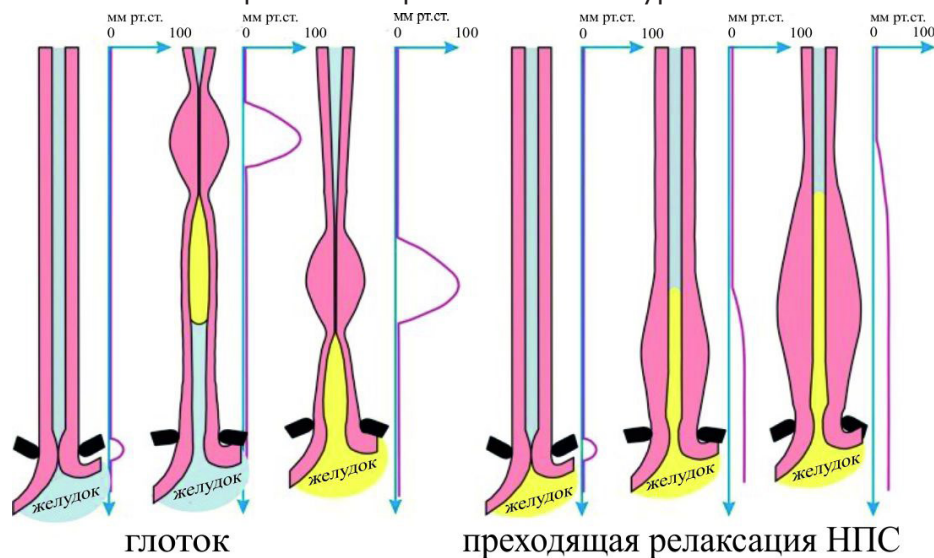


Рис. 1. Схема перистальтического сокращения пищевода при глотке и переходящей релаксации НПС: во время перистальтики круговые и продольные мышцы сокращаются вместе позади болюса (восходящее сокращение) и вместе расслабляются вокруг и перед болюсом (рецептивное расслабление). Во время переходящей релаксации НПС происходит избирательное сокращение продольного мышечного слоя дистального отдела пищевода, проходящего в проксимальном направлении

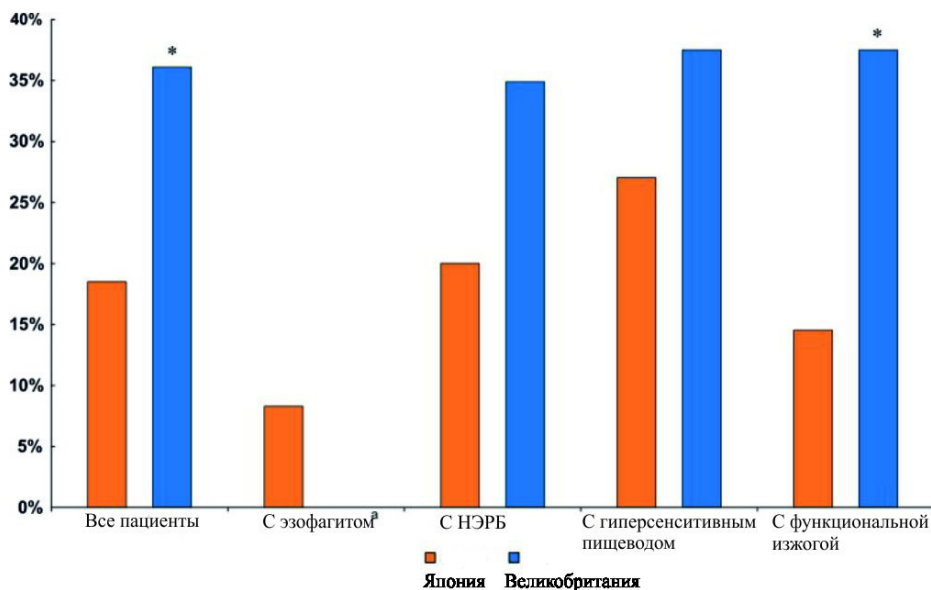


Рис. 2. Распространенность избыточной СГО при различных фенотипах ГЭРБ в Японии и Великобритании. * $P < 0,05$.

щим эпизодом отрыжки, возникающим вследствие рефлекторного раздражения блуждающего нерва и стимуляции механорецепторов слизистой оболочки пищевода, что позволяет часть случаев СГО рассматривать скорее, как рефлекторно-обусловленную патологию, а не поведенческое расстройство [9].

В небольшом количестве СГО и ГО могут наблюдаться у не имеющих жалоб здоровых людей и рассматриваются вариантом нормы. Однако, при увеличении их числа (более 13 эпизодов), СГО может влиять на качество жизни пациента и инду-

цировать патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Необходимо отметить, что точное пороговое значение патологической СГО определить сложно, поскольку способность восприятия отрыжки как значимой жалобы может зависеть от личностных особенностей и этнических/расовых различий больных [10,11] (рис. 2.).

Это ярко продемонстрировано в исследовании Bredenoord et al., показавшем влияние психоэмоционального состояния больных на частоту СГО, выявившем учащение СГО после информирования пациентов о её регистрации вовремя импедансо-

pH-метрии. Обратный эффект авторами отмечался при переключении внимания пациентов на заполнение анкет или опросников с практически полным отсутствием СГО во время сна [12]. Несмотря на это у пациентов с чрезмерной СГО наблюдается более низкий уровень невротизации (они, как правило, меньше выказывают беспокойство по поводу симптомов своего заболевания) и сопоставимый со здоровыми людьми уровень внимания к своему здоровью (они, как правило, не слишком сосредоточены на внутренних ощущениях) [13].

Большинство больных отмечают появление сигнальных симптомов (дискомфорта в горле/груди/животе), предшествующих возникновению СГО, возможно обусловленных попыткой ослабить выраженность проявлений СГО, со временем превращающееся в подсознательный акт. Пациенты могут вспомнить точное время или событие, предшествующее началу чрезмерной СГО, зачастую ассоциируя их с стрессовыми ситуациями.

Взаимосвязь чрезмерной отрыжки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Взаимосвязь ГО, СГО и ГЭР (рис 34.), продемонстрирована в серии исследований, показавших, что вероятность возникновения жалоб на отрыжку (без дифференциации её типа), встречающихся у 6,7-28,8% людей, значительно повышает при наличии типичных симптомов (изжоги и/или регургитации) ГЭР (табл. 1) [14].

У больных ГЭРБ, по данным эпидемиологических исследований, отрыжка регистрируется у 4,1-75,6% респондентов, о ней сообщают до 3,4% пациентов, госпитализирующихся в гастроэнтерологические отделения [14, 15].

В пользу ассоциации ГО и ГЭРБ говорит факт наблюдения при суточной импеданс-pH-метрии более частого заглатывания воздуха и ГО у больных ГЭРБ по сравнению со здоровыми людьми, у которых количество ГО слабо коррелирует с объёмом заглатываемого воздуха. Bravi et al., отметили преобладание прандиальной аэрофагии и постпрандиальной ГО при ГЭРБ, резистентной к ИПП [16]. Однако значение этой причинно-следственной связи еще предстоит оценить, так как, несмотря на общий механизм возникновения (например, ПРНПС), газовый рефлюкс предшествует жидкостному только в половине кислых-смешанных (газовых и жидких) рефлюксов.

СГО также может вызывать ГЭР посредством: а) провокации ПРНПС растяжением стенок пищевода, вызванным СГО, б) заброса желудочного содержимого через НПС из-за повышения абдоминального давления, в) рефлекторного расслабления ВПС при ПРНПС, позволяющего воздуху из глотки попасть в пищевод (рис. 1.) [17]. Данная гипотеза подтверждается результатами исследования Takeda et al. (2004) обнаружившего появление изжоги при рас-

тяжении баллона в нижней трети пищевода и установившего прямую корреляционную связь между частотой возникновения симптомов и объёмом растяжения баллона. В исследовании Glasinovic et al. у больных ГЭРБ с чрезмерной СГО 26% общего времени воздействия кислого ГЭР было обусловлено СГО-индуцированным рефлюксом. Так же авторы отметили уменьшение числа ГЭР при снижении выраженности СГО, что указывало на их обусловленность СГО, а не случайное сочетание [13].

Ряд последних исследований все больше раскрывает потенциальную роль СГО в возникновении симптомов ГЭР у значительной части больных ГЭРБ, резистентных к ИПП. Yadlapati et al. (2018) зарегистрировал патологическую СГО у 42% пациентов с ГЭРБ, не ответивших на терапию ИПП. В другом исследовании распространенность СГО варьировалась в зависимости от фенотипа ГЭР, составляя 37,7% при неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) (время воздействия кислого болюса >6%), 39,7% при гиперчувствительном пищеводе (ГП) (время воздействия кислого болюса <4% и положительной ассоциации симптомов с ГЭР) и 22% при функциональной изжоге (ФИ) (время воздействия кислого болюса <4% и отрицательной ассоциации с симптомами ГЭР). Что еще более важно, при ГП СГО ассоциировалась с типичными ГЭР-ассоциированными симптомами (изжога, регургитация, одинофагия) почти в 40% случаев, а выраженность симптомов положительно коррелировала с частотой СГО [14]. Это позволило авторам предложить терапию СГО, как способ купирования рефлюкс-ассоциированных симптомов у части больных ГЭРБ, резистентных к ИПП.

Необходимо также учитывать, что при ГЭРБ рефрактерной к ИПП часть пациентов не будет предъявлять жалобы на отрыжку, даже если СГО является причиной рефлюкс-ассоциированных симптомов. Поэтому диагностика данной патологии требует обязательного проведения импеданс-pH-метрии. Но поскольку приблизительно 50-60% СГО возникает на фоне или непосредственно возле эпизода ГЭР, анализ степени влияния СГО на развитие кислого ГЭР или рефлюкс-ассоциированных симптомов возможен только в режиме ручного редактирования, что значительно повышает нагрузку на врачей, проводящих данные исследования.

- одно из наиболее распространенных оперативных вмешательств при ГЭРБ, с формированием кругового охвата желудочной манжетой пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) и, при необходимости, восстановления ножек диафрагмы, направленное на устранение ГЭР.

Чрезмерная отрыжка ассоциируется не только с ГЭРБ, но может возникать после хирургических манипуляций, в частности лапароскопической фундопликации по Ниссену (ЛФН). Формирование манжеты может создавать препятствие для ГО, а безуспешные попытки пациентов вызвать у себя отрыжку могут приводить к появлению СГО в послеоперационном периоде. К сожалению, даже неполное охва-

Табл. 1

Автор	Страна	Характер популяции	Число пациентов (n)	Общая распространенность отрыжки	без ГЭРБ	с ГЭРБ	Определение ГЭРБ
Westbrook et al., (2002)	Австралия	Общая популяция	2300	6.7%	-	-	-
Bor et al., (2005)	Турция	Общая популяция	630	15.9%	11.5% (n = 393)	23.2% (n = 237)	Изжога и/или регургитация
Rey et al., (2006)	Испания	Общая популяция	2500	20.5%	12.6% (n = 1709)	37.5% (n = 791)	Изжога и/или регургитация
Li et al., (2008)	Китай	Общая популяция	15283	28.8% (n = 13282)	26.3% (n = 12257)	58.5% (n = 1025)	RDQ score > 12
Kessing et al., (2012)	Нидерланды	ГЭРБ	90	-	-	75.6%	Симптомы ГЭР
Klauser et al., (1990)	Германия	ГЭРБ	304			44.7%	Пищеводные симптомы
Dore et al., (2007)	Италия	ГЭРБ	266	-	-	26.3%	Изжога, регургитация, дисфагия или одинофагия
Yarandi et al., (2010)	Иран	ГЭРБ	1522	-	-	4.1%	Изжога, регургитация и дисфагия
Ribolsi et al., (2018)	Италия	ГЭРБ	573	-	-	62.7%	Изжога, регургитация или боль в груди некардиального генеза
Lin et al., (2003)	США	ГЭРБ	180	-	-	70%	Положительный индекс DeMeester (>14.2), ЭГДС: эзофагит или пищевод Барретта

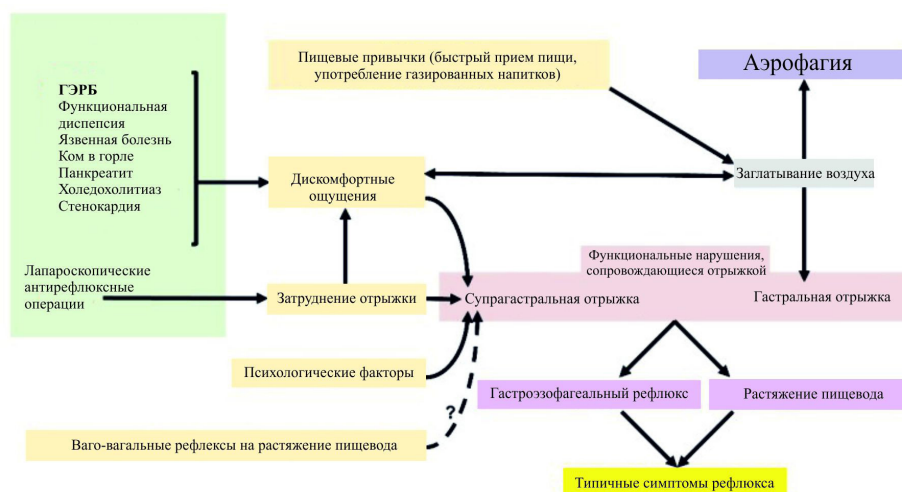


Рис. 3. Возможные механизмы взаимосвязи гастральной, супрагастральной отрыжки и ГЭРБ (Sawada A. et al. 2020).

тывание манжетой (частичная фундопликация), не создающая выраженного блока для отрыжки, не позволяет полностью исключить возникновение СГО после хирургического вмешательства [18].

Отрыжка является распространенной жалобой при других функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, наблюдаясь у 80% пациентов с функциональной диспепсией (ФД), что обусловлено более частым заглатыванием ими воздуха по сравнению со здоровыми людьми. Повышенная чувствительностью к расширению желудка у таких пациентов ассоциируется с более низким качеством жизни и большим снижением веса [19]. Однако остается неясным, вызывает ли дискомфорт в эпигастрии заглатывание воздуха или наоборот, к тому же эти факторы могут потенцировать друг друга, усиливая жалобы, а пациенты с чрезмерной СГО часто определяют дискомфорт в животе как симптомы-предвестники [13]. Интересно и то, что при ФД корреляция между отрыжкой и кислотным рефлюксом менее выражена, чем при ГЭРБ, а ИПП при ФД, в отличие от ГЭРБ, не влияют на частоту отрыжки.

У пациентов с комом в пищеводе, в сравнении с больными ГЭРБ, отмечается более высокая распространенность патологических СГО и аэрофагии. Однако причинно-следственная связь этих состояний требует уточнения, поскольку некоторые пациенты воспринимают дискомфорт в горле как симптом-предвестник СГО [20].

Данные о взаимосвязи отрыжки с рядом других заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы (язвенная болезнь, панкреатит, стенокардия и желчнокаменная болезнь) так же требуют дальнейшего исследования [14].

Лечебные подходы при ГО направлены на предотвращение заглатывания воздуха и/или возникновения ПРНПС. Наиболее важным являются диетические рекомендации с исключением газированных напитков и медленным приемом пищи.

Имеются данные об снижении выраженности отрыжки на фоне терапии ИПП, механизм которого обусловлен купированием рефлюкс-ассоциированных симптомов, провоцирующих заглатывание воздуха. Возможно проведение антирефлюксных операций с целью уменьшения количества ПРНПС. Использование с этой же целью агониста рецепторов гамма-аминомасляной кислоты типа В (GABAB), баклофена, повышающего давление в НПС, ограничено побочными эффектами препарата [14,22].

В большинстве случаев пациенты страдают как от чрезмерной ГО, так и от рефлюкс-ассоциированных симптомов. Поэтому помимо изменения пищевых привычек, терапевтические подходы должны учитывать выраженность поражения слизистой оболочки пищевода. Для пациентов с тяжелой эрозивной ГЭРБ или НЭРБ в качестве терапии первой линии предлагается проведение лапароскопической фундопликации или назначение максимальных доз ИПП в комбинации с баклофеном. Возможен клинический эффект от использования баклофена

в качестве дополнительной терапии и у пациентов с ГП и ФИ.

Данные о клинической эффективности рифаксимины, акотиамида, ребамипида и фамотицина при сочетании функциональной диспепсии с отрыжкой требуют дальнейшего изучения.

Основным терапевтическим подходом лечения СГО является поведенческая психологическая терапия в виде речевой или когнитивно-поведенческой терапии, направленной на изменение сформировавшегося стереотипа поведения и демонстрирующая свою эффективность в большей части случаев [8].

Логопедические упражнения уменьшают выраженность отрыжки у 83% пациентов с СГО, тогда как когнитивно-поведенческая терапия объективно снижает количество СГО более чем на 50% у половины пациентов [3]. Эти два метода лечения составляют общую концепцию, состоящую из когнитивных и поведенческих компонентов. В когнитивной части терапевт объясняет механизм возникновения СГО, чтобы пациент смог понять, что СГО это подсознательное, но преднамеренное поведение. Затем идентифицируются симптомы-предвестники, предшествующие началу СГО, которые можно использовать в качестве сигнала для начала выполнения упражнений, предотвращающих возникновение СГО. Параллельно, необходимо убедить пациента, что его ощущение будто бы СГО помогает облегчить возникающий до неё дискомфорт ошибочно.

В поведенческой части пациент обучается использовать диафрагмальное дыхание и приемы речевой терапии, блокирующих физическую возможность возникновения СГО. При диафрагмальном дыхании последовательно на протяжении нескольких секунд выполняется вдох и выдох, с использованием только мышц передней брюшной стенки. Пациент дышит с приоткрытым ртом, располагая язык за резцами верхней челюсти. Это упражнение рекомендуется проводить не реже двух раз в день по 3-5 мин в положении лежа на спине или сидя. После того, как пациент осваивает технику дыхательных упражнений, ему рекомендуется использовать ее как можно чаще, особенно при появлении симптомов-предвестников или возникновении СГО. Уменьшение эпизодов СГО и адекватное овладение приемами когнитивно-поведенческой терапии (способность вовремя идентифицировать симптомы-предвестники, понять и выполнять рекомендации когнитивно-поведенческую терапию) являются прогностическими факторами позитивного исхода и терапевтической эффективности когнитивно-поведенческой терапии в течении не менее 12 месяцев [58].

Таким образом, анализ имеющихся публикаций свидетельствует о том, что отрыжка, причиняющая беспокойство больному, являясь проявлением синдрома чрезмерной гастральной или супрагастральной отрыжки, часто ассоциируется с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и может обуславливать отсутствие ответа на терапию ин-

гибаторами протонной помпы (ИПП), что требует дифференциального подхода к выбору лечения.

Литература

1. Шентулин А.А., Сторонова О.А. Чрезмерная отрыжка — самостоятельный синдром или дополнительный симптом функциональной диспепсии? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(3):55-60;
2. Talley N.J., Stanghellini V. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999, 45, 37-42;
3. Sifrim D., Silny J., Holloway R.H. et al. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: A study using intraluminal electrical impedance. *Gut* 1999, 44, 47-54;
4. Bredenoord A.J., Weusten B.L., Sifrim D. et al. Aerophagia, gastric, and supragastric belching: A study using intraluminal electrical impedance monitoring. *Gut* 2004, 53, 1561-1565;
5. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* 2016, 150, 1380-1392;
6. Mittal R.K. Regulation and dysregulation of esophageal peristalsis by the integrated function of circular and longitudinal muscle layers in health and disease. *Am. J. Phys. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016, 311, G431-G443;
7. Kessing, B.F., Bredenoord A.J., Smout A.J. Mechanisms of gastric and supragastric belching: A study using concurrent high-resolution manometry and impedance monitoring. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012, 24, 573-579;
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. Пациент с неконтролируемой отрыжкой: что делать? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):68-76.
9. Lang I.M., Medda B.K., Shaker R. Characterization and mechanisms of the supragastric belch in the cat. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017, 313, G220-G229;
10. Koukias N., Woodland P., Yazaki E. et al. Supragastric Belching: Prevalence and Association With Gastroesophageal Reflux Disease and Esophageal Hypomotility. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015, 21, 398-403;
11. Sawada A., Itami H., Nakagawa K. et al. Supragastric belching in Japan: Lower prevalence and relevance for management of gastroesophageal reflux disease compared to United Kingdom. *J. Gastroenterol.* 2020;
12. Karamanolis G., Triantafyllou K., Tsiamoulos Z. Effect of sleep on excessive belching: A 24-hour impedance-pH study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010, 44, 332-334;
13. Glasinovic E., Wynter E., Arguero J. et al. Treatment of supragastric belching with cognitive behavioral therapy improves quality of life and reduces acid gastroesophageal reflux. *Am. J. Gastroenterol.* 2018, 113, 539-547;
14. Sawada A., Fujinawa Y., Sifrim D. Belching in Gastroesophageal Reflux Disease: Literature Review. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3360;
15. Ribolsi M., Cicala M., Zentilin P. et al. Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018, 48, 1074-1081.
16. Bravi I., Woodland P., Gill R.S. et al. Increased prandial air swallowing and postprandial gas-liquid reflux among patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 11, 784-789.
17. Nikaiki K., Sawada A., Ustaoglu A. et al. Neuronal Control of Esophageal Peristalsis and Its Role in Esophageal Disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2019, 21, 59.
18. Oor J.E., Broeders J.A., Roks D.J. et al. Reflux and Belching after Laparoscopic 270 degree Posterior Versus 180 degree Anterior Partial Fundoplication. *J. Gastrointest. Surg.* 2018, 22, 1852-1860.
19. Piessensaux H., De Winter B., Louis E. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: A factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009, 21, 378-388.
20. Sawada A., Anastasi N., Green A. et al. Management of supragastric belching with cognitive behavioural therapy: Factors determining success and follow-up outcomes at 6-12 months post-therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019, 50, 530-537.
21. Gerson L.B., Kabrila P.J., Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011, 9, 824-833.
22. Zhang Q., Lehmann A., Rigda R. et al. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2002, 50, 19-24.

Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 1.

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

Once again about antibiotics, their safety and antibiotic resistance. Part 1.

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

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

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, бета-лактамазы

Резюме

Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 1.

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

В настоящее время в эпоху сердечно-сосудистых заболеваний все еще недооценивается возрас- тание инфекционных болезней, течение которых становится все более тяжелым и проблемным для лечения. Одной из основных проблем является все более изощренные способы приобретения резистентности отдельными представителями микроорганизмов, которые нельзя не учитывать при планировании лечения. Инфекции, вызванные антибиотикорезистентными штаммами микро- организмов, чаще требуют удлинения сроков пребывания в лечебном учреждении, применения комбинированной антибактериальной терапии с включением резервных препаратов, часто с про- блемным профилем безопасности. Настоящий обзор литературы содержит анализ публикаций, посвященных характеристике механизмов резистентности у отдельных возбудителей и спектр их защитных свойств в отношении отдельных антибактериальных препаратов. В статье подробно обсуждается современная классификация бета-лактамаз. Приведены современные представления о защитном механизме образования биопленок. Инфекции, протекающие с образованием био- пленок представляют серьезную проблему для практического здравоохранения, ибо стандартные подходы к терапии не позволяют достичь удовлетворительных клинических результатов. Знание механизмов и способов регуляции резистентности является важной теоретической базой для вы- бора оптимальной антибиотикотерапии.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, биопленки, стафилококк, синегной- ная палочка, клебсиела.

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

Костюкова Елена Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, 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: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Григоренко Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, 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

Abstract.

Once again about antibiotics, their safety and antibiotic resistance. Part 1.

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

Currently, in the era of cardiovascular diseases, the increase in infectious diseases is still underestimated, the course of which is becoming more severe and difficult to treat. One of the main problems is more and more sophisticated ways of acquiring resistance by individual representatives of microorganisms, which cannot be ignored when planning treatment. Infections caused by antibiotic-resistant strains of microorganisms often require lengthening the length of stay in a hospital, the use of combined antibiotic therapy with the inclusion of reserve drugs, often with a problematic safety profile. This literature review contains an analysis of publications devoted to the characterization of the mechanisms of resistance in individual pathogens and the spectrum of their protective properties in relation to individual antibacterial drugs. The article discusses in detail the modern classification of beta-lactamases. The modern concepts of the protective mechanism of biofilm formation are presented. Biofilm-forming infections pose a serious problem for practical health care, since standard approaches to therapy do not allow achieving satisfactory clinical results. Knowledge of the mechanisms and methods of resistance regulation is an important theoretical basis for choosing the optimal antibiotic therapy.

Key words: antibiotics, antibiotic resistance, biofilms, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*.

В настоящее время в связи с развитием эпидемии COVID-19 отмечается определенный всплеск интереса к терапии антибиотиками. В научно-медицинском сообществе и в практическом здравоохранении возникают жаркие дискуссии по поводу возможности их применения при инфекции SARS-CoV-2, мнения врачей меняется от обязательного их использования до полного их неприятия и запрещения. Проблема заключается в том, что при выборе терапии COVID-19 мы можем опираться пока только на мнения экспертов, данные исследований по понятным причинам пока практически отсутствуют. Цель нашего обзора рассмотреть некоторые проблемные вопросы практического применения антимикробных препаратов и одной из ключевых является проблема преодоления антибиотикорезистентности. В 2001г Всемирной Организацией Здравоохранения был принят документ «Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности» [4].

Из-за чрезвычайно быстрого распространения в мире устойчивых штаммов микроорганизмов в последнее время эксперты ВОЗ предлагают рассматривать феномен антимикробной резистентности как своеобразную новую инфекцию. На 68-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2015 г был принят Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам (GLASS). Неуклонное распространение устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам ведет к неэффективности проводимой терапии и чрезвычайно высоким рискам неблагоприятных исходов. Уже в последние десятилетия XX века в научной литературе стали появляться сообщения о росте устойчивости некоторых микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Оказалось, что многие бактерии обладают видовым признаком, природной резистентностью к антибиотикам. Под

природной резистентностью понимают сохранение бактериями жизнеспособности в присутствии высоких доз (в сравнении с обычными дозами) антибиотика. Часто это связано с отсутствием мишени у микроорганизма для действия антибиотика. Например, отсутствие пептидогликана у внутриклеточных микроорганизмов определяет их нечувствительность к бета-лактамам антибиотикам [13]. Приобретенная резистентность характерна для некоторых штаммов микроорганизмов сохранять устойчивость в присутствии антибиотика в концентрациях, способных подавлять основную часть микробной популяции.

Механизмы резистентности к антибиотикам у бактерий

В настоящее время известны следующие механизмы резистентности к антибиотикам у бактерий: 1- модификация мишени. 2- разрушение антибиотика еще до проникновения его в цитоплазму бактериальной клетки, осуществляемое с помощью специфических ферментов, бета-лактамаз. 3- уменьшение проницаемости стенки бактерии для антибиотика и/или выкачивание его из клетки, так называемым эффлюкс-насосом («efflux-pump»). 4- структурные изменения мишеней для антибиотика (проникающий внутрь клетки антибиотик не находит своей мишени). 4- продукция ложных (альтернативных) мишеней, резистентных к действию антибиотика.

Бета-лактамы

Резистентность к бета-лактамам антибиотикам, пенициллинам и цефалоспорином обусловлена специфическими ферментами бета-лактамазами, которые способны вызывать гидролиз одной из

связей бета-лактамного кольца [12]. В настоящее время в мире насчитывается более 400 различных бета-лактамаз и количество их неуклонно растет. Они различаются по своему происхождению, плазмидные или хромосомно-кодируемые и по последовательности их аминокислотного состава. Существуют разные классификации бета-лактамаз по функциональным и по биологическим молекулярным признакам. Безусловно функциональная классификация более удобна, она позволяет осуществлять оптимальный выбор антибактериального препарата. Однако все более изощренные и ускоряющиеся (мутации, обмен генами и др.) способы развития устойчивости микроорганизмов, появление мультирезистентных штаммов требуют знаний о молекулярных механизмах развития резистентности. Информация о локализации и структуре генов бета-лактамаз может быть использована для быстрых и эффективных методов тестирования типов резистентности. Функциональная классификация подразумевает деление бета-лактамаз на три группы [11]. В первую группу относят бета-лактамазы, которые принадлежат молекулярному классу С (бета-лактамазы типа AmpC), они обладают высокой активностью в отношении цефалоспоринов и мало чувствительны в отношении ингибиторов ферментов (сульбактам, клавулановая кислота, тазобактам). Во вторую группу входят бета-лактамазы классов А и D, которых выделяют подклассы 2a, 2b, 2be, 2br, 2e и 2f. Грамположительные микроорганизмы *Staphylococcus* spp. и *Bacillus* spp. продуцируют бета-лактамазы 2a подкласса, активно гидролизующие антибиотики пенициллинового ряда. Бета-лактамазы 2b подкласса TEM-1, TEM-2 и SHV-1 также обладают активностью в отношении пенициллинов, но неактивны против цефалоспоринов. В подтип 2be входят мутантные формы бета-лактамаз типа TEM и SHV, кроме пенициллинов они способны разрушать цефалоспорины I-IV поколения. Ферменты этой подгруппы получили название бета-лактамазы "расширенного" спектра действия – ESBL ("extended spectrum beta-lactamases"). Бета-лактамазы подтипов 2b, 2be, 2br могут подавляться ингибиторами бета-лактамаз. Мутировавшие бета-лактамазы типа TEM и SHV, относящиеся к подтипу br, нечувствительны к ингибиторам, они получили название бета-лактамазы типа IRT. В подгруппу 2e входят бета-лактамазы гены которых локализованы в хромосомах. Бета-лактамазы, способные разрушать карбапенемы входят в подгруппу 2f. В третью группу относят цинксодержащие бета-лактамазы или металло-бета-лактамазы. Подобные ферменты продуцируются патогенными штаммами *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Shigella flexneri*, *P. aeruginosa*. Эти бета-лактамазы наиболее агрессивны, они способны разрушать все типы бета-лактамов, в том числе и карбапенемы и практически нечувствительны к ингибиторам бета-лактамаз. Внедрение в последнее время методов генной инженерии в повседневную практику позволило полу-

чить данные по строению геномов многих патогенных микроорганизмов, изучить структуру большинства бета-лактамаз, локализацию генов и аминокислотные последовательности этих ферментов, что стало основой молекулярной классификации [11]. Согласно которой выделяют сериновые бета-лактамазы, активное взаимодействие которых с бета-лактамным кольцом осуществляется за счет остатка серина и металло-бета-лактамазы, в активном центре которых находятся ионы металлов, чаще ионы цинка. В зависимости от того какой аминокислотный остаток в активном центре присоединяется к сериновому выделяют три класса бета-лактамаз А, С и D. К классу А относятся гены бета-лактамаз TEM, SHV, CTX-M, именно они определяют широкий спектр устойчивости к бета-лактамам антибиотикам. Гены этих ферментов находятся в плазмидах, что обуславливает их широкое распространение. Первый фермент TEM-1 был получен из клеток *E. coli* еще в середине прошлого века. Несколько позднее TEM-1 был найден в *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*. В дальнейшем была выявлена бета-лактамаза отличающаяся единственной мутацией Gln39Lys и получившая имя TEM-2. Бета-лактамазы TEM-1 и TEM-2 являются пенициллиназами. Дальнейшие мутации этих ферментов в результате применения антибиотиков из группы цефалоспоринов привели к возникновению новых мутантных форм с высокой специфичностью к цефалоспориновым, так называемые бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL). Бета-лактамазы ESBL находят у семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* и рода *Acinetobacter*, но наиболее часто встречаются *Klebsiella pneumoniae*. От типа мутации зависит активность бета-лактамаз в отношении того или иного антибиотика, например мутация Gln39Lys привела к появлению фермента, разрушающего одинаково цефотаксим и цефтазидим, а фермент, содержащий мутацию Arg164Ser более агрессивно разрушает цефтазидим, но менее активен в отношении цефотаксима. Другой тип мутации вызвал нечувствительность к ингибиторам ферментов, кавамам – вариант устойчивости IRT из группы br. Комбинации мутаций первого и второго типа привели к возникновению варианта TEM, обладающего комбинированным типом устойчивости ESBL+IRT. Вторая по значимости резистентности к бета-лактамам является группа ферментов SHV-1, которую чаще всего выявляют в хромосомах штаммов *Klebsiella pneumoniae*. В отличие от TEM-1, мутантные формы SHV происходят в результате точечных замен и делеций (SHV-9 и SHV-10) и вставок (SHV-16). Мутантные формы SHV обладают фенотипом устойчивости бета-лактамаз расширенного спектра. Бета-лактамазы CTX-M получили свое название из-за высокой скорости гидролиза в отношении цефотаксима. Гены этой группы имеют плазмидную локализацию. Ферменты группы CTX-M также имеют высокую скорость гидролиза цефотаксима и

низкую активность в отношении цефтазидима. Гены этих ферментов имеют плазмидную локализацию и большое распространение этих ферментов связано не с точечными мутациями, а распространением в составе плазмид. Бета-лактамазы класса C в основном кодируются в хромосоме штамма хозяина. Гены этих бета-лактамаз *ampC* находят в хромосомах самых различных микроорганизмов (*Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Morganella morganii*, *Proteus rettgeri*, *P. aeruginosa* и др.). Клиническое значение этих бета-лактамаз в отношении проявления антибиотикорезистентности сильно зависит от штамма микроорганизма. Для проявления резистентности к ампициллину и цефалоспорином 1-го поколения таким микроорганизмам как *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* и др. необходима активация экспрессии гена *ampC* под воздействием генов *ampD*, *ampG*, *ampR* и промежуточным и продуктами синтеза пептидогликанов. У *E. Coli* резистентность к цефалоспорином II–IV поколения осуществляется в результате неконтролируемой гиперэкспрессии *amp C*, вызванной мутацией гена *ampD*. Бета-лактамазы класса *ampC* играют важную роль в развитии резистентности к цефалоспорином и обладают определенной устойчивостью к ингибиторам ферментов. В настоящее время существуют доказательства передачи бета-лактамаз *ampC* между штаммами различных родов микроорганизмов. Эффективный обмен генетическим материалом обуславливает быстрое распространение бета-лактамаз этого класса. Первоначально сериновые бета-лактамазы OXA, относящиеся к классу D получили свое название из-за высокой активности в отношении бета-лактамов оксациллинового ряда. Однако в дальнейшем мутация OXA с заменой Gly167Asp привела к появлению у них активности в отношении цефалоспоринов III и IV поколения, азтреонама и карбапенемов, но они ингибируются клавулановой кислотой и тазобактамом. В отличие от сериновых металло-бета-лактамазы (IMP) в активном центре содержат два атома цинка. В настоящее время известны плазмидо-кодируемые металло-бета-лактамазы IMP-1 и IMP-6 (*Serratia marcescens*), IMP-8 (*Klebsiella pneumoniae*), IMP-9 (*Shigella flexneri*), IMP-10 и IMP-11 (*Paeruginosa*). Предполагается, что это самые опасные бета-лактамазы из-за их способности дезактивировать карбапенемы, наиболее эффективные из бета-лактаманых антибиотиков [11].

Постоянное появление все более новых мутантных форм бета-лактамаз, высокая скорость распространения мутантов в популяции, наличие комбинированных форм резистентности у одного штамма микроорганизмов создает многие проблемы для дальнейшего использования антибиотикотерапии [5]. Накапливается все больше доказательств, что устойчивость к определенному бета-лактаманому антибиотику в определенном регионе или даже определенном лечебном учреждении может раз-

виваться уже в течение двух-трех месяцев, поэтому для преодоления ее целесообразно каждые три месяца целесообразно производить смену антибактериального препарата на другой [5,11].

Фторхинолоны

Поскольку в последнее время широкое распространение получило применение фторхинолонов в схемах лечения пневмоний, сопровождающих эпидемию SARS-Cov-2, представляет интерес состояние проблемы развития резистентности к этим препаратам. По данным отечественных авторов устойчивость к фторхинолонам среди внебольничных изолятов энтеробактерий составляет 18,2%, среди нозокомиальных возбудителей резистентность к указанным препаратам достигает 49,3% [6]. Основной механизм антибактериального действия фторхинолонов осуществляется через бактериальные топоизомеразы – ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, ферменты изменяющие пространственную конфигурацию ДНК при ее репликации. Гены этих ферментов находятся на бактериальной хромосоме. Главная функция топоизомеразы IV заключается в разрезании на отдельные хромосомы формирующуюся в ходе репликации линейную молекулу ДНК. Другой фермент ДНК-гираза своим активным центром связываясь с молекулой ДНК обеспечивает разделение двух цепочной молекулы ДНК и затем ее сшивание. Фторхинолон обладает высокой аффинностью к комплексу ДНК-ДНК-гираза и образует так называемый “хинолоновый карман”. После попадания фторхинолона в “хинолоновый карман” продвижение ДНК-гиразы приостанавливается и в результате останавливается весь процесс репликации. Формирование резистентности к фторхинолонам связано с снижением аффинности препарата к комплексу ДНК-ДНК-гираза, которое происходит из-за мутаций в полипептидных цепях ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. При этом на снижение аффинности влияют лишь те мутации, которые происходят только в области «хинолонового кармана» [11]. Представляет интерес также, что при применении фторхинолонов происходит своеобразная селекция устойчивых штаммов в результате подавления размножения чувствительных. Выживание мутировавших штаммов зависит от концентрации препарата, чем выше концентрация препарата, тем менее вероятно формирование устойчивости. При определенных концентрациях препарата селекция вообще не происходит. Такие концентрации называются «концентрации, предотвращающие мутации» – MPC (mutation prevention concentration) [11]. Эти данные конечно чрезвычайно интересны для клинического применения, но как известно фторхинолоны не относятся к безопасным препаратам и превышение дозировок может вести к серьезным побочным эффектам (см. 2 часть). Учитывая, что топоизомеразы выполняют различные функции, то фермент к которому определен фторхинолон имеет наи-

лучшее сродство является первичной мишенью для данного препарата. Установлено, что у грамотрицательных бактерий первичной мишенью для фторхинолонов является ДНК-гираза, для грамположительных микроорганизмов первичной мишенью может быть топоизомераза IV. Разные препараты из группы фторхинолонов могут иметь различные мишени, например для спарфлоксацина, моксифлоксацина и гатифлоксацина первичной мишенью является ДНК-гираза. Гемифлоксацин, ситафлоксацин и клинафлоксацин вероятно имеют сродство к обоим ферментам. Развитие резистентности к фторхинолонам может происходить ступенеобразно, если накопились штаммы с мутацией в первичной мишени, то антибактериальный эффект может проявляться за счет взаимодействия с другим ферментом. Фторхинолоны с одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, находятся, вероятно, в чрезвычайно выгодном положении, поскольку мало вероятно появление мутаций в генах одновременно в двух ферментах и развитие резистентности для таких препаратов характерно в меньшей степени [13]. Однако устойчивость фторхинолонам может быть обусловлена и другим механизмом. Активное выведение препарата из внутренней среды микробной клетки может осуществляться белковыми транспортными системами, так называемыми эффлюксными насосами. Особенно распространен подобный метод устойчивости у грамотрицательных бактерий. Из фторхинолонов в наибольшей степени подвержен выведению норфлоксацин, в меньшей степени – ципрофлоксацин и офлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин практически не выводятся. В РФ наиболее актуальна устойчивость к фторхинолонам среди возбудителей внутрибольничных инфекций, особенно у *P. aeruginosa* (более 60%), но уже отмечается рост резистентности пневмококков [19, 13].

Макролиды, кетолиды и линкосамиды

В эту группу входят различные по своей химической природе антимикробные препараты, но имеющие общие механизмы прямого антибактериального действия и устойчивости к антибиотикам. Механизм действия этих препаратов базируется на блокировании биосинтеза белка в результате связывания с 50S субъединицей рибосомы. Устойчивость к макролидам проявляется в модификации мишени, активном выведении препарата и быстрой инактивацией препарата. Наиболее распространенным и обеспечивающим высокий уровень устойчивости является механизм метилирования мишени. Метилирование аденина в положении 2058 23S рРНК, осуществляется метилтрансферазами, гены которых называются *erm* (erythromycin ribosome methylation), описано более 40 *erm* генов, локализованных на плазмидах бактерий. Связь с 23S рРНК препятствует сборке 50S

субъединицы и процессу элонгации [11]. В клинической практике макролиды применяют в отношении широкого спектра грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) и атипичных патогенов (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.). В отношении грамотрицательных бактерий макролиды используют только при инфекциях, вызванных *Helicobacter pylori*. Вышеназванные мутации в генах рРНК являются основным механизмом устойчивости к макролидам у *Helicobacter pylori*. Считается, что другие грамотрицательные бактерии мало чувствительны из-за плохого проникновения этих антибиотиков через пориновые каналы, определенную роль может также играть и эффлюксный механизм. У грамположительных бактерий активное выведение антибиотиков осуществляется двумя транспортными системами ABC семейством (ATP-binding-cassette) транспортеров и семейством MFS (the major facilitator superfamily) [11]. Клинически значима система выведения, кодируемая *mef*-геном из семейства транспортеров MFS, распространенная среди *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* и многих других грамположительных микроорганизмов. В Российской Федерации (РФ) устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам колеблется от 18 до 27,4% [12].

Аминогликозиды

Мишенью действия аминогликозидов является 30S бактериальной рибосомы, иногда устойчивость к аминогликозидам бывает связана с модификацией этой мишени. Однако основным методом устойчивости к аминогликозидам считается модификация молекулы препарата под воздействием специфических ферментов. В результате модифицированная молекула аминогликозида теряет способность соединяться с рибосомами и подавлять биосинтез белка в микробной клетке. Описано более 50 ферментов инактивирующих аминогликозиды [13]. В зависимости от пути связывания с различными молекулами выделены три группы: AAC – присоединяющие молекулу уксусной кислоты, APH – присоединяющие молекулу фосфорной кислоты, ANT – присоединяющие молекулу нуклеотида- аденина [13]. Гены ферментов локализуются на плазмидах, что приводит к более быстрому внутри и межвидовому распространению устойчивости. При этом у грамотрицательных бактерий встречается другой механизм устойчивости, метилирование 16S рРНК что обеспечивает резистентность к аминогликозидам очень высокого уровня. В РФ отмечается высокая частота резистентности грамотрицательных бактерий к гентамицину и тобрамицину, что связано с широким применением гентамицина, устойчивость к амикацину значительно реже [13,14]. Среди грамположительных микроорганизмов клиническое значение имеет распространение бифункционального фермента AAC(6')-APH(2''), разрушающих большинство аминогликозидов, кроме стрептоми-

цина, наличие этого фермента является маркером устойчивости к гентамицину [13]. Природная резистентность некоторых микроорганизмов связана с нарушением транспорта антибиотика через цитоплазматическую мембрану, особенно это свойственно микробам с преимущественно анаэробным метаболизмом (стрептококки, энтерококки). Совместное применение аминогликозидов с бета-лактамами, нарушающими структуру цитоплазматической мембраны, приводит к улучшению транспорта аминогликозидов и синергизму действия антибиотиков. Существуют данные об активном выведении аминогликозидов из микробной клетки.

Продолжение в следующем номере.

Литература

- Анганова Е.В., Ветохина А.В., Распопина А.А. и др. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*. // Микробиология. 2017.- № 3.- С.70-77.
- Божкова С.А., Гордина Е.М., Шнейдер О.В. и др. Резистентность продуцирующих карбонепеназы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020, Том 22.- № 1.- С.47-52.
- Галеева Ж.А., Зырянов С.К. Кардиотоксичность макролидных антибиотиков. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015, Том 17.- № 4.- С.262-265.
- Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, 2001.
- Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня — дать шанс на выздоровление человечества завтра. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019, Том 21, №4. — С 310-215
- Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015, Том 17, №3. С.228-237
- Кузьмина А.В., Поливанов В.А., Асеева И.А., Зырянов С.К. Вопросы безопасности антибактериальных препаратов в современной клинической практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015, Том 17, №2. С.146-156.
- Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015, Том 17.- №3. С.170-186
- Маянский А.Н., Чеботарь И.В., Руднева Е.П., Чистякова В.П. *Pseudomonas aeruginosa*: характеристика биопленочного процесса. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология 2012;1:3-8
- Попов Д.А. Нерешенные вопросы антибиотикотерапии инфекций, вызванных золотистым стафилококками. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020, Том 22.- №1. С.189-195.
- Сидоренко С.В., Тишков В.П. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. // Успехи биологической химии, 2004.- т.44.- 263-306.
- Синкопальников А.П. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019, Том 21.- №1. С.27-38
- Страчунский А.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. 2001. — 420 с.
- Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019, Том 21.- № 2.- С.147-159.
- Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017, Том 19.- № 3.- С. 208-212.
- Фоминых С.Г. Рейтинг врачебных заблуждений при назначении антимикробных средств: ретроспективный анализ экспертной работы врача-клинического фармаколога. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017, Том 19.- № 1.- С.73-79.
- Хрянин А.А. Биопленки микроорганизмов: современные представления. Антибиотики и Химиотерапия. 2020; 65(5-6):70-77.
- Чеботарь И.В. Механизмы антибиопленочного иммунитета. Вестник РАМН 2012; 12:22-29.
- Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Маянский А.Н. Механизмы антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017, Том 19.- № 4.- С.308-319.
- Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020, Том 22.- № 1.- С.4-19.
- Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.А. Нейтрофилы и биопленка: диалектика взаимоотношений. // Журн микробиол. 2013; 6:105-111
- Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017, Том 19.- № 1.- С.37-41.
- Burton M.F., Steel P.G. The chemistry and biology of LL-37. Natural product reports 2009; 26(12):1572-84.
- Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:112. DOI: 10.1086/595011
- ESC European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> Guo D., Cai Y., Chai D. et al. The cardiotoxicity of macrolides a systematic review. // Pharmazie 2010; 65(9):631-40.
- Hauser AR, Cobb E, Bodi M et. al. Type III protein secretion is associated with poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. // Crit Care Med 2002;30:521-528.
- Ittner K.P. Gatifloxacin and dysglycemia in older adults. N Engl J Med. 2006; 354(25):2725-2726.
- Martin R.M., Bachman M.A. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:4. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004
- Mosholder A.D, Mathew J., Alexander J.J., Smith H., Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. N Engl J Med 2013; 368:1665-8.
- Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E.C., Rehm B.H., Hancock R.E. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. Infect Immun 2008; 76(9):4176-82.
- Pulzova L., Navratilova L., Comor L. Alterations in outer membrane permeability favor drugresistant phenotype of *Klebsiella pneumoniae*. Microbiol Drug Resist. 2017;23(4):413420. DOI: 10.1089/mdr.2016.0017
- Ray W.A., Murray K.T., Hall K. et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med 2012; 366:1861-90.
- Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: ESCAPE. J Infect Dis 2008; 197(8):1079-81.
- Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 2004; 350:1013-22.
- Singla S., Harjai K., Chhibber S. Susceptibility of different phases of biofilm of *Klebsiella pneumoniae* to three different antibiotics. J Antibiot. 2013;66(2):6166. DOI: 10.1038/ja.2012.101
- Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. Expert Opin Drug Saf. 2013;12(4):497-505.
- Wingender J., Flemming H.C. The biofilm matrix. Nature Rev Microbiol 2010; 13:623-333.
- Woodford N., Dallow J.W., Hill R.L., Palepon M.F., Pike R., Ward M.E., et al. Ertapenem resistance among *Klebsiella* and *Enterobacter* submitted in the UK to a reference laboratory. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(4):456459. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.11.020

Взгляд на проблему ожирения через призму расстройства пищевого поведения

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

Obesity through the lens of eating disorder

T.A. Tsapyak, I.L. Klaritskaya, V.V. Krivoy, I.A. Iskova

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

Ключевые слова: ожирение, пищевое поведение, компульсивное переедание, микробиота

Резюме

Взгляд на проблему ожирения через призму расстройства пищевого поведения.

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

Ожирение остается тяжелым медико-социальным бременем и ведущей причиной развития широкого спектра метаболических расстройств, ухудшающих не только качество жизни и прогноз для здоровья, но и вносящих вклад в показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Расширение понимания психологических и биологических процессов, лежащих в основе избыточного накопления жира в организме, позволит повысить качество и эффективность наших возможностей в коррекции этих состояний. В частности, лучшее понимание индивидуальных различий пищевого поведения, факторов, приводящих к его расстройству, определит адекватные терапевтические подходы лечения.

Среди всех видов расстройств пищевого поведения, наиболее актуальным в отношении развития ожирения, остается компульсивное переедание, характеризующееся повторяющимися эпизодами переедания. Данное расстройство поражает до 4,6% населения в целом и до 20% пациентов с ожирением.

Прием пищи жестко регулируется нейроэндокринной системой. Режим питания, расстройство метаболизма, воспаление могут влиять на пищевое поведение. Перспективным в отношении понимания этих процессов в течение последних десятилетий остается изучение микробиома кишечника. Действительно, цепь патологических событий, реализующихся в развитии ожирения, может пролегать от воздействия факторов окружающей среды на состав и функцию микробиома, через широкий спектр биологически активных соединений, попадающих в системный кровоток до влияния на функции мозга, в том числе регулирующих пищевое поведение. Интересы современной медицины в изучении изменений микробиома кишечника у пациентов с ожирением и расстройством пищевого поведения отражаются в результатах клинических исследований, подтверждающих не только изменение состава микробиома кишечника, но и развитие неизученных с клинической точки зрения симптомов.

Ключевые слова: ожирение, пищевое поведение, компульсивное переедание, микробиота.

Цапак Татьяна Анатольевна – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail - tsaryak69@yandex.ru

Кляритская Ирина Львовна – д.мед.н., зав. кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail – Klira3@yandex.ru

Кривой Валерий Валентинович – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail – valeriy-krivuy@mail.ru

Иськова Ирина Александровна – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail – irinastmf@yandex.ru

Abstract

Obesity through the lens of eating disorder

T.A. Tsapyak, I.L. Klaritskaya, V.V. Krivoy, I.A. Iskova

Obesity remains a severe medical and social burden and a leading cause of a wide range of metabolic disorders that impair not only the quality of life and health prognosis, but also contribute to mortality rates from cardiovascular diseases. Expanding our understanding of the psychological and biological processes underlying excess body fat accumulation will improve the quality and effectiveness of our ability to correct these conditions. In particular, a better understanding of individual differences in eating behavior, the factors leading to its disorder, will determine appropriate therapeutic approaches to treatment.

Among all types of eating disorders, the most relevant in relation to the development of obesity remains binge eating, characterized by repeated episodes of overeating. This disorder affects up to 4.6% of the general population and up to 20% of obese patients

Food intake is tightly regulated by the neuroendocrine system. Diet, metabolic disorders, inflammation can affect eating behavior. The study of the intestinal microbiome remains promising in terms of understanding these processes over the past decades. Indeed, the chain of pathological events that are realized in the development of obesity can run from the influence of environmental factors on the composition and function of the microbiome, through a wide range of biologically active compounds entering the systemic circulation to the effect on brain functions, including those regulating eating behavior. The interest of modern medicine in the study of changes in the gut microbiome in patients with obesity and eating disorder is reflected in the results of clinical studies that confirm not only the change in the composition of the gut microbiome, but also the development of symptoms that are not studied from a clinical point of view.

Key words: obesity, eating behavior, compulsive overeating, microbiota.

Избыточный вес и ожирение останутся в ближайшей перспективе актуальной медико-социальной проблемой в связи с прогрессирующим распространением этих расстройств в мире. Наши возможности в отношении воздействия на цепь патологических событий, запускающих широкий спектр метаболических расстройств, пока остаются малоуспешными. Подтверждением этому являются стойко лидирующие позиции сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности, в том числе среди лиц трудоспособного возраста. Коррекция ожирения является большим бременем для здоровья общества, что определяет острую необходимость в более глубоком понимании факторов риска и прогрессирования этого состояния. Одним из таких факторов является индивидуальное различие пищевого поведения и связанные с ним расстройства.

Существует множество форм расстройств пищевого поведения (РПП), которые описаны в классификациях «Руководства по диагностике и статистике психических расстройств» (DSM) и Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ). Наиболее широко используемая классификация – это классификация DSM. РПП появились в 1980 году в рамках DSM-III, их критерии были пересмотрены в 1987 году и со временем эволюционировали в DSM-IV в 1994 году, а затем в другой пересмотренной версии в 2000 году. Последняя классификация РПП появилась в DSM-V в 2013 году. Параллельно с этим МКБ, впервые включила РПП в 1977 г. (МКБ-9) и пересмотрела их классификацию в 1990 г. (МКБ-10) [21].

Компульсивное переедание

Компульсивное переедание (КП) – наиболее частое (страдает 1-3% населения в целом (рисунок 1) [1,2]) психическое расстройство пищевого поведения, связанное с избыточным весом и ожирением [3], хотя его признание в качестве самостоятельного заболевания произошло только в 2013 году.

Критериями КП (Табл. 1) согласно DSM-5 [4], является потребление необычно большого количества пищи за короткий промежуток времени (по сравнению с тем количеством, что другие могут потреблять в аналогичной ситуации) на фоне потери контроля над своим пищевым поведением в это время. Кроме того, обязательными являются наличие не менее трех из следующих характеристик: потребление пищи намного быстрее, чем обычно; употребление пищи до неудобного чувства насыщения; потребление большого количества пищи, когда не голоден; употребление пищи в одиночку, чтобы избежать смущения; чувство вины после еды. Для постановки диагноза также необходимо, чтобы эпизоды переедания были связаны с серьезным стрессом, который должен происходить не реже одного раза в неделю в течение 3 месяцев или более (в среднем).

Две новые патогенетические модели развития КП – это модель регуляции аффекта и теория бегства. Модель регуляции аффекта описывает переедание как отвлекающий механизм преодоления стресса, используемый для уменьшения негативных эмоций. Считается, что такое поведение поддерживается за счет подкрепляющего снижения негативного аффекта через переедание [9], несмотря на доказательства отсутствия фактического снижения нега-

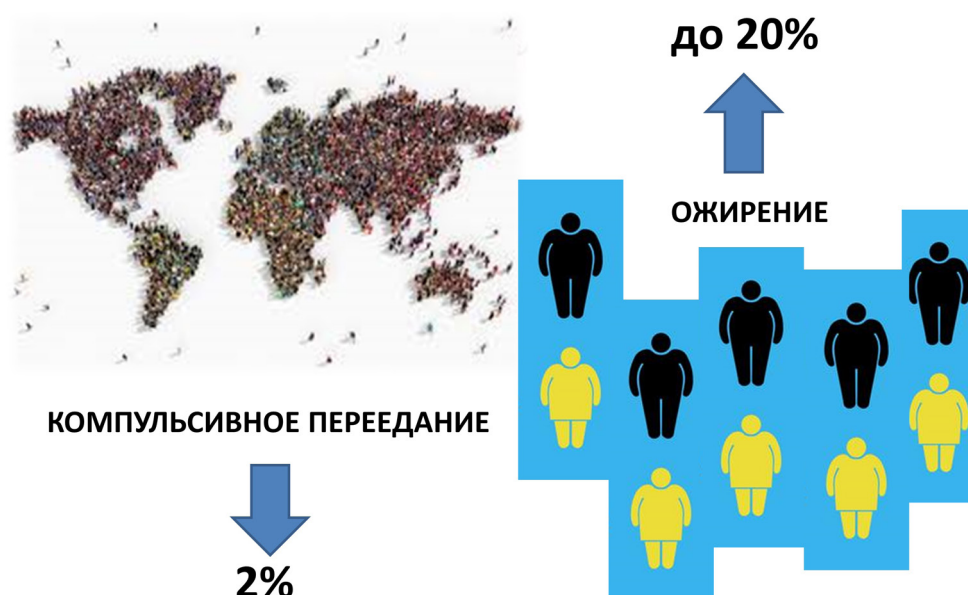


Рис. 1. Актуализация распространенности коморбидных расстройств в виде ожирения и компульсивного переедания

Табл. 1

Диагностические критерии компульсивного переедания (DSM-5)

Определение по набору критериев.	
Критерий 1.	Рецидивирующие эпизоды переедания, характеризующиеся обоими следующими признаками: употребление в дискретный период времени (например, в течение любого двухчасового периода) количества пищи, которое определенно больше, чем большинство людей съело бы за аналогичный период времени в аналогичных обстоятельствах; ощущение отсутствия контроля над едой во время эпизода (например, ощущение, что человек не может перестать есть или контролировать что и сколько он съедает).
Критерий 2.	Эпизоды переедания связаны с 3 (или более) признаками из следующих: ест гораздо быстрее, чем обычно; ест до ощущения дискомфорта; употребление большого количества пищи при отсутствии физического голода; ест в одиночестве, потому что стесняется того, сколько ест; чувство отвращения к себе, депрессии или сильной вины после переедания
Критерий 3.	Присутствует выраженный дистресс по поводу переедания.
Критерий 4.	Переедание происходит в среднем не реже 1 раза в неделю в течение 3-х мес.
Критерий 5.	Переедание не связано с регулярным использованием несоответствующего компенсирующего поведения (например, очищение организма, голодание, чрезмерные упражнения) и не происходит исключительно во время нервной анорексии или нервной булимии.

тивного аффекта [10,11]. Теория побега объясняет переедание как стратегию, используемую для избегания самосознания и перенаправления внимания на переедание, а не на фактор стресса. Считается, что это происходит в попытке избежать собственных чувств и мыслей и вместо этого сосредоточить внимание на имеющемся стимуле [12], то есть на пережевывании еды.

Для КП среднестатистические значения (диапазоны) распространенности в течение жизни составили 2,8% (0,6-5,8%) для женщин и 1,0% (0,3-2,0%) для мужчин, а 12-месячной соответственно – 1,4%

(0,5-3%) для женщин и 0,6% (0-1,2%) для мужчин [21]. Расстройство пищевого поведения в виде КП наиболее распространено среди женщин, в возрастной группе до 30 лет с возрастом манифестации от 15,5 до 27,2 лет [1,2]. Самое последнее исследование среди взрослых [22] показало, что РПП с самой высокой распространенностью в течение жизни были неврогенная анорексия (3,6%), неврогенная булимия (2,1%) и КП (2%). До настоящего времени особенность эпидемиологии КП в различных этнических группах не изучена [5]. Однако, установлено, что по сравнению с женщинами и представителями

- С января 2016 г. по май 2018 г.
- Среди 106 пациентов, включенных в исследование «Food4Gut», 101 - был классифицирован по статусу переедания.

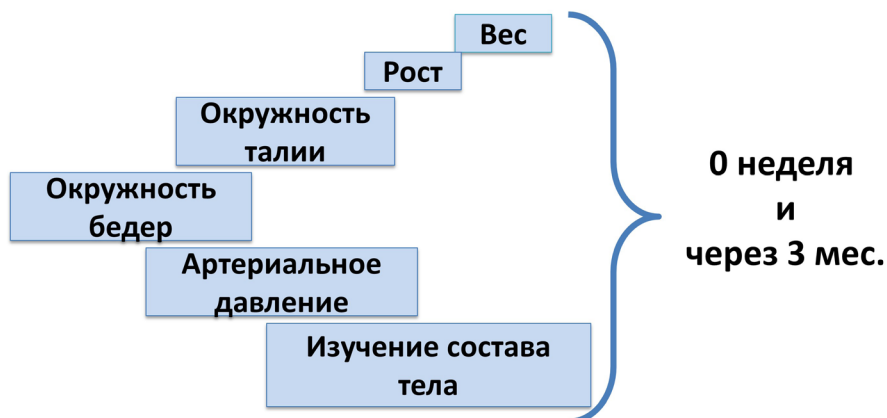


Рисунок 2. Дизайн клинического исследования «Food4Gut»

других национальностей, мужчины и афроамериканцы с КП имеют более высокий риск развития различных компонентов метаболического синдрома, таких как повышение уровня триглицеридов, гликированного гемоглобина, глюкозы крови натощак, а также снижение уровня липопротеидов высокой плотности [6]. Прогнозируется, что распространенность КП среди людей с диабетом 2 типа будет составлять от 1,4% [12] до 25,6% [13], причем будет расти среди людей с более высоким индексом массы тела (ИМТ). Еще более высокая распространенность отмечена среди бесплодных женщин [13].

Laura M.Thornton, Hunna J.Watson с соавт. [7] в 2017 г. опубликовали данные клинического исследования, целью которого было оценить связь между КП и соматическими заболеваниями и определить, являются ли сопутствующие соматические заболевания более распространенными у лиц, страдающих перееданием и сопутствующим ожирением. Данные были извлечены из регистров населения Швеции в 2009 году, которые включали информацию о 8600 пациентах, соответствующих критериям расстройства пищевого поведения. Согласно выводам авторов исследования, наиболее сильные ассоциации КП и соматических сопутствующих заболеваний определялись с эндокринными (сахарный диабет) заболеваниями и заболеваниями системы кровообращения, которые не полностью объяснялись ожирением. В выборке людей с КП было обнаружено, что наличие ожирения связано с повышенным риском респираторных, желудочно-кишечных и кожных заболеваний.

Несмотря на высокую распространенность и общую ассоциацию с клиническими и другими психиатрическими проблемами, пациенты с РПП обычно

либо остаются недиагностированными, либо получают неадекватное лечение [17]. Часто пациентов с КП направляют для лечения сопутствующих соматических заболеваний без специального лечения РПП [18]. Согласно данным Всемирного исследования психического здоровья Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), <40% людей с пожизненным диагнозом КП когда-либо лечились от расстройства пищевого поведения [19].

Определение степени, в которой КП связано с неблагоприятными последствиями для здоровья, имеет решающее значение для оценки бремени болезней и планирования улучшения качества оказания медицинской помощи, включая первичную профилактику метаболического синдрома. В результате, алгоритмы лечения должны отражать иерархию и серьезность проблем в каждой отдельной области и должны включать выбор различных стратегий, в том числе диетическое, психологическое и фармакологическое лечение. Американская психиатрическая ассоциация рекомендует мультидисциплинарный подход, который включает психологическое лечение в качестве основного подхода и рассмотрение назначения лекарств в качестве дополнительной терапии. Благодаря глубокому изучению психопатологии КП за последнее десятилетие стало известно, что купирование симптомов, связанных с РПП, – не единственная желаемая цель. В связи со значительным процентом сопутствующей патологии (30%) настоятельно рекомендуется снижение веса, а также улучшение клинических параметров, что подчеркивает важность наличия новых агентов, сочетающих обе цели.

Анализ роли ожирения и соматической коморбидности – еще один важный шаг к пониманию

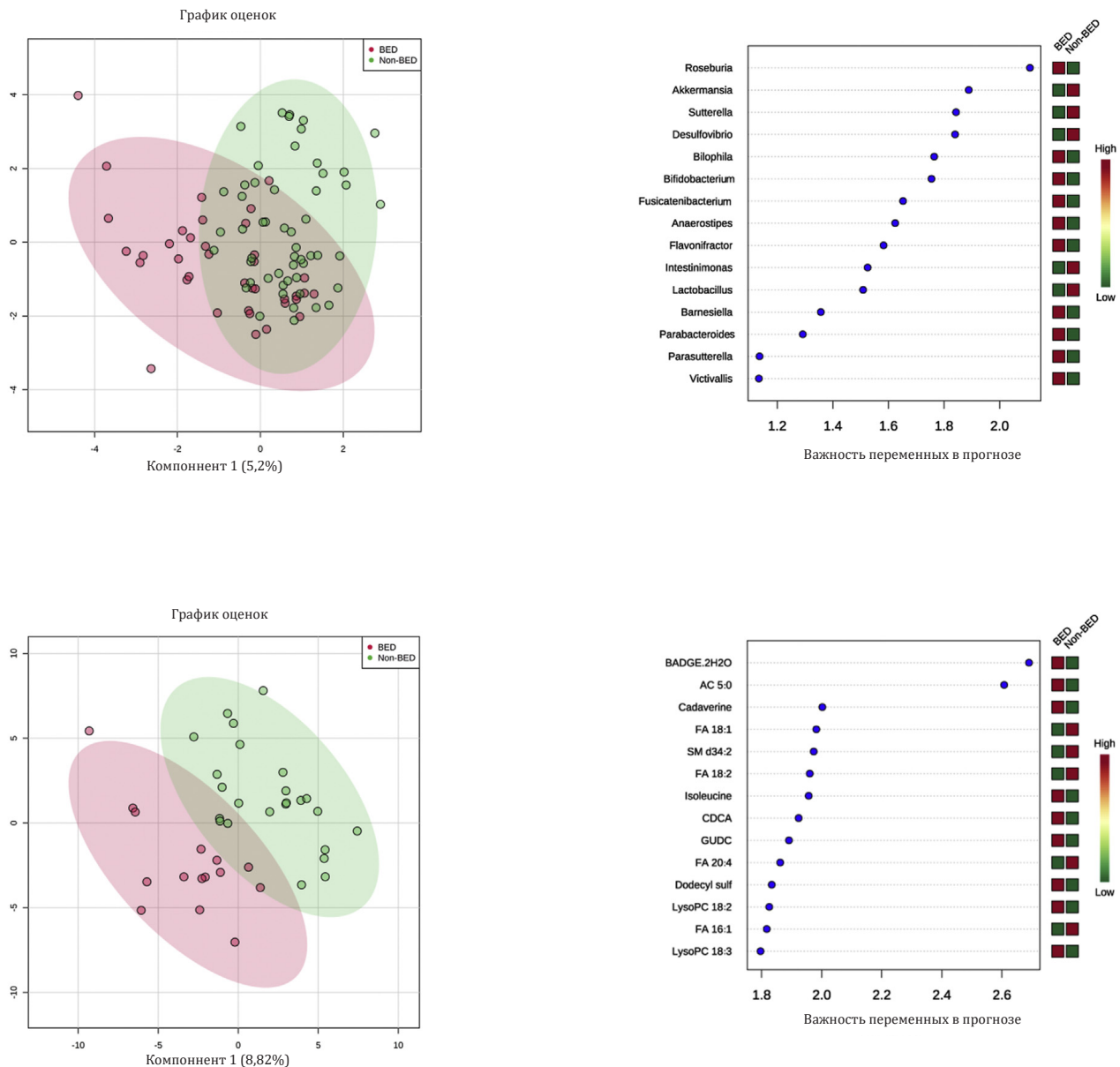


Рис. 3. Различия состава и численности микробиома в группах исследования «Food4Gut»

биологических основ КП, соответственно расширения наших терапевтических возможностей и моделей профилактики. В этом направлении представляются интересными результаты многоцентрового слепого плацебо-контролируемого клинического исследования «Food4Gut», в котором на основе психологического тестирования, антропометрии, клинической оценки, анализа кишечной микробиоты и метаболомического профиля (совокупности всех низкомолекулярных метаболитов (<1500 Да) биологического образца, являющегося уникальным химическим «отпечатком пальцев», специфичным для процессов, протекающих в клетках [20]) изучался комплексный биологический и психиатрический профиль пациентов с ожирением с и без К.П. Состав кишечной микробиоты и анализ метаболомики в контексте КП в этом исследовании изучался впервые.

Критериями включения были:

- Возраст 18-65 лет
- ИМТ > 30 кг/м²
- Наличие **хотя бы одного** расстройства, ассоциированного с метаболическим ожирением (преддиабет/диабет, дислипидемия, гипертензия, НАЖБП).

Критерии исключения:

- использование антибиотиков, про / пребиотиков, пищевых волокон или любой молекулы, которая изменяет время прохождения через кишечник в течение 6 недель до начала исследования,
- беременность в процессе или планируемая в течение 6 месяцев,
- тяжелые психические заболевания, проблемы и / или использование антипсихотических средств,
- соблюдение недавних (<6 недель) или текущих конкретных диет (например, вегетарианская,

веганская, с высоким содержанием белка и клетчатки),

- чрезмерное употребление алкоголя (более 3 напитков / день),
- сахарный диабет 1 типа,
- общая неприязнь к овощам.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2. Состав тела оценивался с помощью биоимпедансных устройств (BIA 101, Акерн, Италия; Bioscorpus, Medi Cal, Германия; Tanita BC-418. Массачусетс, Танита, Великобритания). Измерение электрического сопротивления в тканях использовалось для расчета массы без жира и общего жира в организме.

В ходе исследования оценивались биохимические показатели (гликемия натощак, HbA1c, ферменты печени, липиды, СРБ); оценка питания проводилась обученным диетологом в начале с использованием 24-часовой анкетирования; участники были протестированы с использованием анкет и когнитивных тестов на исходном уровне; верификация переиздания была произведена с использованием анкеты для диагностики расстройства пищевого поведения (Q-EDD) и полуструктурированного интервью, проводимого квалифицированным психологом; участников попросили ответить на вопросы, касающиеся исходной информации о их образе жизни, а также выполнить познавательные задания на компьютере. По результатам оценки опросников выделили две группы пациентов:

- без переиздания (n = 59)
- с переизданием (n = 42; субклиническая и клиническая форма)

Статистически значимых различий ни в социально-демографических характеристиках, ни в приеме лекарств у субъектов не было.

В целом, психологические оценки показали, что субъекты с переизданием демонстрируют психологические нарушения, в том числе снижение положительных эмоций, саморегуляции и способности к торможению, в то время как у них не проявляются другие когнитивные нарушения.

По результатам проведенного анализа относительной численности состава микробиома, выбраны роды бактерий, учитывающие разницу между субъектами 1 и 2 групп (рисунок 3): не выявлено значительной кластеризации общей микробиоты кишечника. Тем не менее, анализ позволил выбрать 11 важных родов, которые объясняют разницу между обеими группами.

Авторы исследования сделали выводы, что пациенты с ожирением, страдающие переизданием, имеют несколько отличий по сравнению с тучными людьми без переиздания:

- изменения психологического профиля – более негативное настроение, более низкую эффективность торможения и более слабую способность к саморегуляции вместе с заметными изменениями пищевого поведения (повышенное эмоциональное и внешнее питание);
- более низкое кровяное давление и окружность

бедер;

- сдвиги в избранных бактериях микробиоты кишечника, включая более низкое содержание Akkermansia и Intestinimonas, а также более высокий уровень Bifidobacterium и Anaerostipes.

Заключение

Более глубокое понимание различных механизмов, влияющих на метаболические процессы, в том числе изменение состава и численности микробиома, определяющего развитие РПП и, как следствие, ожирения расширяет наши возможности профилактики и коррекции метаболических расстройств.

Литература

1. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the WHO World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*. 2013; 73: 904-914;
2. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, et al. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007; 61: 348-358;
3. Disordered eating and obesity: associations between binge eating-disorder, night-eating syndrome, and weight-related co-morbidities. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1411(1): 96-105;
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th. Washington, DC: 2013. DSM-5;
5. Saules KK, Carey J, Carr MM, et al. Binge-eating disorder: prevalence, predictors, and management in the primary care setting. *J Clin Outcomes Management*. 2015; 22: 512-528;
6. Udo T, McKee SA, White MA, et al. Sex differences in biopsychosocial correlates of binge eating disorder: a study of treatment-seeking obese adults in primary care setting. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013; 35: 587-591;
7. Laura M. Thornton, Hunna J. Watson Binge eating disorder in the Swedish national registers: Somatic comorbidity. *International Journal of Eating Disorders* 2017 № 50:1 58-65;
8. Michelle N Levitan, Marcelo Papellbaum, Binge Eating Disorder: A 5-Year Retrospective Study on Experimental Drugs / *Journal of Experimental Pharmacology*. – 2021;13: 33-47;
9. Hawkins RC, P.F. Clement The Binge Purge Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Research. New York: Springer; 1984. Binge eating: measurement problems and a conceptual model; pp. 229-251;
10. Haedt-Matt AA, P.K. Keel Revisiting the affect regulation model of binge eating: a meta-analysis of studies using ecological momentary assessment. *Psychol Bull*. 2011; 137: 660-681;
11. Haedt-Matt AA, P.K. Keel Do emotional eating urges regulate affect? Concurrent and prospective associations and implications for risk models of binge eating. *Int J Eat Disord*. 2014; 47: 874-877;
12. Allison KC, Crow SJ, Reeves RR, et al. Binge eating disorder and night eating syndrome in adults with type 2 diabetes. *Obesity*. 2007; 15: 1287-1293;
13. Adami GF, Gandolfo P, Bauer B, et al. Binge eating in massively obese patients undergoing bariatric surgery. *Int J Eat Disord*. 1995; 17: 45-50;
14. Thornton LM, Watson HJ, Jangmo A, et al. Binge-eating disorder in the Swedish national registers: somatic comorbidity. *Int J Eat Disord*. 2017; 50: 58-65;
15. Linna MS, Raevuori A, Haukka J, et al. Reproductive health outcomes in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2013; 46(8): 826-833;
16. Raevuori A, Suokas J, Haukka J, et al. Highly increased risk of type 2 diabetes in patients with binge eating disorder and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2015; 48(6):555-562;
17. de Zwaan M, Herpertz S, Zipfel S, et al. INTERBED: internet-based guided self-help for overweight and obese patients with full or subsyndromal binge eating disorder. A multicenter randomized controlled trial. *Trials*. 2012; 13(1): 220;
18. de Zwaan M, Herpertz S, Zipfel S, et al. INTERBED: internet-based guided self-help for overweight and obese patients with full or subsyndromal binge eating disorder. A multicenter randomized controlled trial. *Trials*. 2012; 13(1): 220;
19. Javaras KN, Pope HG, Lalonde JK, et al. Co-occurrence of binge-eating disorder with psychiatric and medical disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(2): 266-273;
20. Метаболические исследования в медицине // Р.Р. Фурина,

Н.Н. Мумракова, В.А. Рыжков / Казанский мед. журнал. – 2014. – № 1. – С1;

21. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, M.P. Tavolacci Prevalence of eating disorders over the 2000- 2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr.* 01 2019; 109(5): 140213;

22. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, Eddy KT, Kothari R, Russell E, Bulik CM, Treasure J. Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders

amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. *BMC Med.* 2017; 15: 12;

23. Leyrollea Q., Cserjesib R., Muldersb M., et al. Specific gut microbial, biological, and psychiatric profiling related to binge eating disorders: a cross-sectional study in obese patients, *Clinical Nutrition* 2020: 1-10.

Что мы знаем про иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции?

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

What do we know about the immune response in a new coronavirus infection?

N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, V.V. Kilessa, M.G. Shkadova, I.G. Ulchenko

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

Ключевые слова: антитела, иммунитет, иммуноглобулины, Т-клетки, В-клетки, SARS-CoV2.

Резюме

Что мы знаем про иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции?

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

Для разработки эффективной стратегии профилактики современных вирусных инфекций (в частности, коронавирусной инфекции COVID-19), необходимо понимать, как формируется естественный иммунный ответ, а также принцип образования антител различных классов. Биологические свойства антител играют различную роль в формировании клеточной и гуморальной защиты, особым образом влияя на макроорганизм.

Ключевые слова: антитела, иммунитет, иммуноглобулины, Т-клетки, В-клетки, SARS-CoV2.

Abstract

What do we know about the immune response in a new coronavirus infection?

N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, V.V. Kilessa, M.G. Shkadova, I.G. Ulchenko

To develop an effective strategy for the prevention of modern viral infections (in particular, coronavirus infection COVID-19), it is necessary to understand how the natural immune response is formed, as well as the principle of the formation of antibodies of various classes. The biological properties of antibodies play a different role in the formation of cellular and humoral defense, in a special way affecting the macroorganism.

Key words: antibodies, immunity, immunoglobulins, T cells, B cells, SARS-CoV2.

Жукова Наталья Валериевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru
Килесса Владимир Владимирович, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru
Костюкова Елена Андреевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru
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». medfarmerservice.simf@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
Шкадова Марина Геннадьевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Удивительная вещь – познание. Живя сейчас, в первой четверти 21 века, человечество столкнулось с суровой болезнью, которая не прошла мимо ни одного дома, ни одной семьи. Огромное количество людей с различным образом жизни, мироощущением, вероисповеданием, местом жительства вынуждены вникать в особенности течения болезни, способам борьбы с ней и возможностями реабилитации. Имя этого злодея – SARS-CoV-2 или COVID-19. Те же, кто уже справился с болезнью, все чаще произносят загадочные слова «иммунитет» и «антитела». А что же мы с вами все-таки знаем об этой важной функции человеческого организма, кроме того, что иммунитет – это наша защита? Попробуем вспомнить.

Биологические свойства антител

Антителами называются специфические антимикробные гликопротеины, которые являются гуморальными факторами приобретённого иммунитета, относятся к фракции γ -глобулинов плазмы крови и являются продуктами секреторной деятельности плазматических клеток (конечной стадии дифференцировки В-лимфоцитов) [9].

Антитела характеризуются следующими фундаментальными свойствами: специфичностью, валентностью, авидностью и аффинностью.

- **специфичность** – способность распознавать только один антиген из множества;

- **валентность** – способность к одновременному взаимодействию с определённым количеством одинаковых антигенов;

- **аффинность** – степень сродства антигенсвязывающего сайта антитела с антигенной детерминантой возбудителя;

- **авидность** – сила связи между антителом и распознанными антигенами.

Существует 5 классов (**изотипов**) иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, которые отличаются по строению константных участков тяжёлых цепей и функциональными свойствами. Кроме того, выделяют **аллотипы** (отличающиеся по структуре отдельных субъединиц константных участков) и идиотипы (по структуре антиген-связывающих участков) иммуноглобулинов [16].

Имуноглобулины разделяются на классы и подклассы, в зависимости от строения константных участков тяжёлых цепей. Отличия между указанными участками определяют особенности функциональных свойств каждого класса иммуноглобулинов. Так как в формировании иммунного ответа к вирусной инфекции IgE и IgD отношения не имеют, то рассмотрим наиболее важные в противовирусном иммунитете антитела: IgG, IgM, IgA

Первыми иммуноглобулинами, вырабатываемыми в начале иммунного ответа на попадание чужеродного антигена в организм, являются антитела класса **IgM**. Для их образования не требуется дополнительного участия лимфоцитов Т-хелперов, которые ответственны за переключения синтеза на другие классы иммуноглобулинов, что и позволяет быстро запустить гуморальные иммунные механизмы защиты организма.

IgM преимущественно циркулируют в кровотоке и составляют 5-10% от всех иммуноглобулинов крови. IgM является пентамером – состоит из пяти субъединиц, каждая из которых имеет по два антигенсвязывающих центра. Длительность полужизни IgM в организме – 5 дней. Данные антитела связываются с антигенами, опсонизируют и усиливают их фагоцитоз, активируют систему комплемента по классическому пути. IgM в связи с большой молекулярной массой не способны проникать через плаценту от матери к плоду, поэтому их повышенное количество к определённому антигену свидетельствует о внутриутробном инфицировании плода. К IgM относятся изогемагглютинины групп крови (антиА и антиВ), гетерофильные антитела и ранний ревматоидный фактор [9].

Специфические IgM вырабатываются в ответ на воздействие определённого антигена. Они начинают синтезироваться при первичном контакте с инфекционным агентом или чужеродным веществом, на несколько дней раньше, чем появляются первые антитела класса IgG. Количество IgM увеличивается в течение первых недель после инфицирования и постепенно снижается до полного исчезновения. IgM сменяются IgG, которые обеспечивают длительную защиту от инфекций [16].

Имуноглобулины класса А – гликопротеины, которые синтезируются в основном плазматическими клетками слизистых оболочек в ответ на местное воздействие антигена.

В организме человека IgA существует в двух формах – сывороточной и секреторной. Время их полужизни – 6-7 суток. Секреторный IgA обладает димерной структурой и устойчив к воздействию ферментов благодаря особенностям строения. Секреторный IgA находится в слезах, поте, слюне, молоке и молозиве, секретах бронхов и желудочно-кишечного тракта и защищает слизистые оболочки от инфекционных агентов. 80-90% циркулирующих в крови IgA состоят из сывороточной мономерной формы данного класса антител. IgA входят во фракцию гамма-глобулинов и составляют 10-15% от всех иммуноглобулинов крови [9].

Антитела класса IgA являются важным фактором местной защиты слизистых оболочек. Они связываются с микроорганизмами и предотвращают их проникновение с внешних поверхностей вглубь

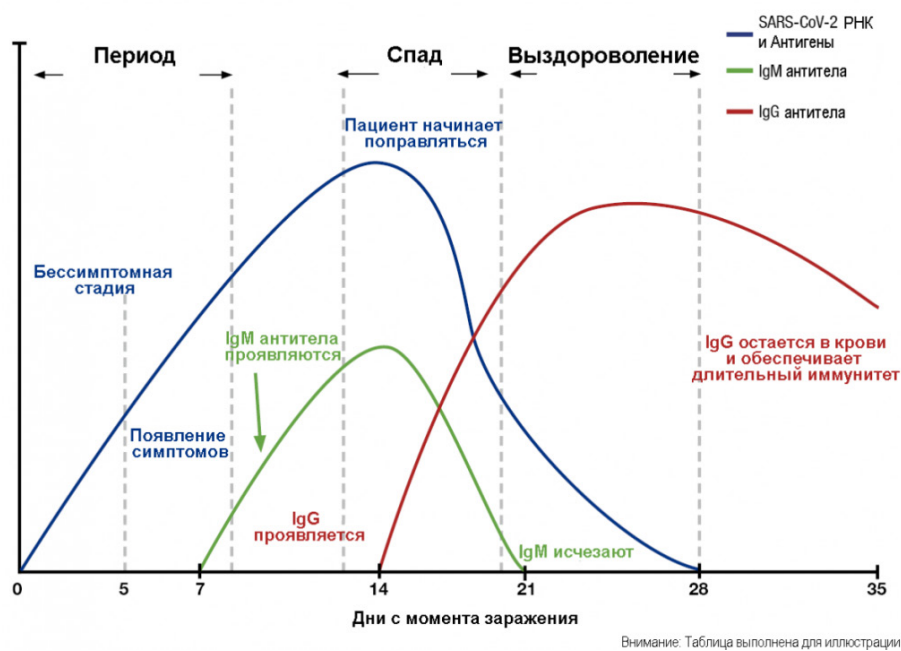


Рис. 1. Динамика уровня антител при COVID-19 инфекции

тканей, усиливают фагоцитоз антигенов путем активации комплемента по альтернативному пути. Достаточный уровень IgA в организме препятствует развитию IgE-зависимых аллергических реакций. IgA не проникают через плаценту, но поступают в организм ребенка с молоком матери при кормлении [7].

Основными иммуноглобулинами, которые обеспечивают длительную гуморальную защиту от повторного инфицирования, являются **иммуноглобулины класса G**. IgG составляют 70-80% от всех иммуноглобулинов крови. Время их полужизни в организме – 21-24 дня. Они нейтрализуют токсины, вирусы, опсонизируют антигены, усиливая их фагоцитоз, активируют систему комплемента по классическому пути. Данный класс антител способен проникать во внесосудистое пространство и выполнять защитную функцию в тканях. IgG – единственный вид иммуноглобулинов, который проникает через плаценту от матери к плоду и защищает ребенка в течение первых 4-6 месяцев жизни от возбудителей инфекций, с которыми ранее контактировала мать [7].

Специфические IgG вырабатываются в ответ на воздействие определенного антигена. Они начинают синтезироваться при первичном контакте с инфекционным агентом или чужеродным веществом, но позже, чем антитела класса IgM. Затем количество IgG постепенно увеличивается в течение нескольких недель после начала инфекции и потом снижается до уровня, который в норме в течение многих лет сохраняется в крови. Повторное воздействие антигена вызывает быструю выработку большого количества IgG, что препятствует новому инфицированию. Данная особенность работы иммунной системы взята за основу при проведении

вакцинации с использованием антигенов различных микроорганизмов [16].

Существует несколько подклассов IgG: IgG-1, IgG-2, IgG-3, IgG-4. Снижение уровня отдельных субклассов бывает причиной рецидивирующих инфекций. При этом дефицит иногда длительно не обнаружен, так как общий показатель IgG может находиться в пределах референсных значений. Дефицит или гиперпродукция суммарного IgG могут быть изолированными или сочетаться с изменением уровня других классов иммуноглобулинов. Например, недостаточный уровень IgG-2 и IgG-4 нередко сопровождается дефицитом IgA [16].

В силу того что у разных людей COVID-19 может протекать в разных формах, диагностика представляет некоторые сложности. ПЦР может давать ложноотрицательный результат на начальных стадиях болезни при низкой интенсивности размножения вируса. Антитела IgG вырабатываются не сразу, а через 10-14 дней от начала инфекционного процесса, поэтому могут использоваться только для диагностики по факту уже перенесенной болезни. Важным фактором в диагностике может служить определение IgM, которые начинают выделяться организмом в ответ на внедрение вируса уже через несколько дней. Это исследование выполняется для диагностики бессимптомного течения болезни в первые несколько дней после заражения (антитела этого вида исчезают из крови примерно через неделю после первичного инфицирования). IgM могут быть выявлены до того, как вирус размножится в достаточном количестве, чтобы был получен положительный анализ ПЦР, и раньше, чем появляются антитела IgG; таким образом, можно получить нужный фактор для диагностики в тот период, в который определение инфекции затруднено [14].

Иммуноглобулины класса G (IgG) начинают вырабатываться примерно с 6-го дня заболевания, достигая максимума на 9-18-й день. IgG могут сохраняться в крови длительное время, формируя специфический иммунный ответ на инфекцию. Выявление IgG к шиповидному (S) белку возбудителя новой коронавирусной инфекции COVID-19 подтверждает факт встречи с вирусом и позволяет судить о наличии защитного иммунитета к COVID-19 [12, 14].

С оговорками, на сегодняшний день – большинство исследователей указывают на то, что уровень антител класса IgM снижается и (у части пациентов) исчезает к 7-8 неделе от появления симптоматики; при этом IgG продолжают определяться более 10 недель. Как долго – неизвестно (из-за малого срока изучения инфекции, вызванной SARS-CoV-2). Серологические методы имеют важное значение для общественного здравоохранения и клинического применения для мониторинга пандемии COVID-19 и принятия ответных мер.

Чаще всего антитела обнаруживаются через 1-3 недели после появления симптомов, и в это время данные свидетельствуют о том, что заразность, вероятно, значительно снижается и что у них сформировалась некоторая степень иммунитета от будущей инфекции. Тем не менее, необходимы дополнительные данные, прежде чем изменять рекомендации общественного здравоохранения на основании результатов серологических тестов, включая решения о прекращении физического дистанцирования и использовании средств индивидуальной защиты [6].

Широко доступные серологические тесты на SARS-CoV-2 могут сыграть важную роль в понимании эпидемиологии вируса среди населения в целом и выявлении групп с повышенным риском заражения. В отличие от методов прямого обнаружения, таких как амплификация вирусной нуклеиновой кислоты или тесты на обнаружение антигена, которые могут выявить остро инфицированных людей, тесты на антитела помогают определить, был ли тестируемый ранее инфицированным, даже если у этого человека никогда не было симптомов. Серологические тесты выявляют излечившуюся или перенесенную вирусную инфекцию SARS-CoV-2 косвенно, измеряя гуморальный иммунный ответ человека на вирус. Таким образом, серологические тесты обычно не заменяют методы прямого обнаружения в качестве основного инструмента для диагностики активной инфекции SARS-CoV-2, но они имеют несколько важных областей применения для мониторинга и реагирования на пандемию Covid-19 [14].

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) – это глобальная пандемия, унесшая более миллиона жизней во всем мире и затронувшая несчетное количество других. Разработка эффективных вакцин и методов лечения требует понимания того, как вирус и иммунный ответ влияют на патологию за-

болевания и как адаптивная иммунная система распознает и в конечном итоге уничтожает вирус. На сегодняшний день большинство усилий сосредоточено на опосредованном В-клетками ответе антител на вирус. Примечательно, что подавляющее большинство текущих усилий по разработке вакцины сосредоточено на получении нейтрализующих антител к вирусу, чаще всего путем иммунизации белком spike (S) коронавируса 2 (SARS-CoV-2) при тяжелом остром респираторном синдроме или даже просто рецептор-связывающий домен (RBD) белка S [12]. Менее понятно, как цитотоксические CD8 + Т-клетки распознают и очищают инфицированные клетки. У людей, выздоровевших от близкородственного коронавируса SARS-CoV, вирус-специфические CD8 + Т-клетки памяти сохраняются в течение как минимум 6-11 лет, тогда как В-клетки памяти и противовирусные антитела в значительной степени не обнаруживаются в эти более поздние моменты времени [8, 11]. Точно так же реакция антител на SARS-CoV-2 может быть обнаружена у большинства пациентов с COVID-19 через 10-15 дней после появления симптомов, но у многих пациентов реакция снижается до исходного уровня в течение 3 месяцев [10]. Эти результаты показывают, что вакцины, ориентированные исключительно на выработку нейтрализующих антител к S-белку, могут быть недостаточными для выработки длительного иммунитета к коронавирусам. У мышей, инфицированных SARS-CoV, вирус-специфических CD8 + Т-клеток достаточно для увеличения выживаемости и уменьшения клинического заболевания [15], а иммунизация одним иммунодоминантным Т-клеточным эпитопом CD8 + обеспечивает защиту от летальной вирусной инфекции [4]. Эти исследования подчеркивают важность понимания естественного ответа CD8 + Т-клеток на SARS-CoV-2 как пути к разработке более долговечных вакцин.

Хотя пептидные пулы могут выявить CD8 + Т-клеточные ответы у пациентов с COVID-19 [2,3], они не идентифицируют, какие конкретные эпитопы распознаются. Эти эпитопы различались для разных типов HLA по общему количеству распознаваемых эпитопов и по белкам, в которых они находятся. Это подчеркивает важность поиска ассоциаций MHC с исходом заболевания у пациентов с COVID-19 и подробного отслеживания аллелей MHC при иммунном мониторинге испытаний вакцин.

Знание идентичности этих эпитопов дает возможность быстро отслеживать Т-клетки, реагирующие на SARS-CoV-2, у пациентов с различным течением заболевания и оценивать эффективность вакцин в выработке ответов, имитирующих естественную инфекцию. Кроме того, измерение реактивности по отношению к идентифицированным нами эпитопам может служить основой для диагностики на основе Т-клеток, аналогичной анализу высвобождения IFN- γ , используемому для тестирования на туберкулез [1]. Тестирование на основе Т-клеток может быть важным дополнением к серологическо-

му тестированию, поскольку недавние отчеты показали быстрое снижение иммуноглобулиновых G (IgG) ответов после вирусной инфекции, при этом 40% бессимптомных лиц становятся серонегативными в течение 3 месяцев [6]. Кроме того, Т-клетки памяти могут сохраняться дольше, чем антитела или В-клетки памяти, как это наблюдалось в случае SARS-CoV [5, 8, 11].

Литература

1. Albert-Vega C., Tawfik D.M., Trouillet-Assant S. et al. Immune Functional Assays, From Custom to Standardized Tests for Precision Medicine. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2367
2. Altmann D.M., Boyton R.J. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. *Sci. Immunol.* 2020; 5: eabd 6160
3. Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020; (Published online)
4. Channappanavar R., Fett C., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Virol.* 2014; 88: 11034-11044
5. Le Bert N., Tan A.T., Kunasegaran K. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020; 584: 457-462
6. Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020; 26: 1200-1204
7. Назаренко Г. П., Кишкун А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2000. – 533 с.
8. Peng H., Yang L.T., Wang L.Y. et al. Long-lived memory T lymphocyte responses against SARS coronavirus nucleocapsid protein in SARS-recovered patients. *Virology*. 2006; 351: 466-475
9. Рабсон А., Роит А. Основы медицинской иммунологии. – М.: Мир, 2006. – 320 с.
10. Seow J., Graham C., Merrick B. et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20148429>
11. Tang F., Quan Y., Xin Z.T. et al. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J. Immunol.* 2011; 186: 7264-7268
12. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Sinai Immunology Review Project/ Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunology*. 2020; 52: 910-941
13. Wilson D. McGraw-Hill Manual of Laboratory and Diagnostic Tests 1st Ed. Normal, Illinois, 2007: 666 p.
14. Zhang W, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9: 386-389.
15. Zhao J., Zhao J., Perlman S. T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice. *J. Virol.* 2010; 84: 9318-9325
16. Ярыгин А. А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

Применение магнитолазерной терапии во фтизиатрии

М.М. Юсупалиева, Д.С. Чудинова, А.В. Головатый

Application of magnetic laser therapy in phthisiology

M.M. Yusupalieva, D.S. Chudinov, V.A. Holovaty.

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

Ключевые слова: магнитолазерная терапия, туберкулез, патогенетическая терапия, физиотерапевтический эффект, фтизиатрия.

Резюме

Применение магнитолазерной терапия во фтизиатрии

М.М. Юсупалиева, Д.С. Чудинова, А.В. Головатый

В данной статье описывается эффективность применение магнитолазерной терапии, как патогенетического средства борьбы с туберкулезом, имеющим длительный срок химиотерапии. Метод основан на сочетанном воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения, с длиной волны инфракрасного диапазона 0.8-0.9 мкм, в постоянном магнитном поле (10-50мТл). На примере исследований, проводимых клиницистами из разных стран мира, получены данные подтверждающие положительное воздействие МЛТ на ткани легкого, а именно иммуномодулирующий, регенераторный и противовоспалительный эффекты. Также было замечено существенное снижение выделения микобактерий туберкулеза больными в окружающую среду. Не смотря на эффективность применения данной методики в лечении туберкулеза легких, примеров ее использования во фтизиатрической практике описано незначительно, что является поводом для новых исследований и экспериментов.

Ключевые слова: магнитолазерная терапия, туберкулез, патогенетическая терапия, физиотерапевтический эффект, фтизиатрия.

Abstract

Application of magnetic laser therapy in phthisiology

M.M. Yusupalieva, D.S. Chudinov, V.A. Holovaty.

This article describes the effectiveness of the use of magnetic laser therapy as a pathogenetic means of fighting tuberculosis that has a long period of chemotherapy. The method is based on the combined effect of low-intensity laser radiation, with an infrared wavelength of 0.8-0.9 microns, in a constant magnetic field (10-50mTl). Based on the example of studies conducted by clinicians from different countries, data confirming the positive effect of MLT on lung tissue, namely, immunomodulatory, regenerative

М.М. Юсупалиева, доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии 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: 1717pul@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, Б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
Д.С. Чудинова – ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: d.chudinova90@gmail.com, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Киевская 179а.
А. В. Головатый – ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: aleksandr22.89@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.

and anti-inflammatory effects, were obtained. There was also a significant decrease in the release of *Mycobacterium tuberculosis* by patients into the environment. Despite the effectiveness of this technique in the treatment of pulmonary tuberculosis, there are few examples of its use in phthisiological practice, which is a reason for new research and experiments.

Key words: magnetic laser therapy, tuberculosis, pathogenetic therapy, physiotherapy effect, phthisiology.

Туберкулез легких на сегодняшний день, как и прежде, остаётся сложной социально-биологической проблемой, несмотря на успехи современной медицины и фарминдустрии. Наблюдалась тенденция к снижению эффективности проводимой химиотерапии, что связано с ростом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам и снижением иммунитета больных. [9].

В связи с этим, даже при проведении адекватной химиотерапии, не всегда можно достигнуть ожидаемых результатов лечения – регрессии воспалительного процесса, закрытия полости распада и прекращения бактериовыделения. Для достижения результата необходимо в сочетании с основной противотуберкулезной терапией использовать и патогенетическую, направленную на восстановление гомеостаза больных. Среди методов патогенетической терапии важное место занимает применение магнитолазерной терапии. [9].

Магнитолазерная терапия – это широко применяемый физиотерапевтический метод, основанный на сочетанном воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения, с длиной волны инфракрасного диапазона 0.8-0.9 мкм, в постоянном магнитном поле (10-50 мТл). Впервые этот метод был предложен А.К. Полонским и его соавторами в 1977 году. [4].

Метод основан на суммации и взаимном потенцировании эффектов биологического воздействия в одной процедуре. При их одновременном воздействии может возникнуть фотомагнитоэлектрический эффект (эффект Кикоина Носкова, электродвижущая сила). Наведение электродвижущей силы, как известно, может существенно сказаться на свойствах и функциях жидкостей организма, в частности влиять на реологию и свертываемость крови, микроциркуляцию и проницаемость сосудов. Постоянное магнитное поле вызывает ориентацию молекулярных диполей вдоль силовых линий, направленных вглубь облучаемой ткани, что повышает проникающую способность лазерного излучения, благодаря чему действие лазера распространяется на глубину 80-100 мм. [4].

Механизм терапевтического воздействия лазера на клеточном уровне все еще не до конца изучен, однако имеется ряд гипотез. Одна из них говорит, что биологический эффект низкоинтенсивных лазерных лучей, достигается путем конформационной перестройки белков мембран с дальнейшим изменением их функциональной активности, а также

циклоаденезинмонофосфат (цАМФ). Это связано с тем, что под воздействием ионизирующего излучения изменяется пространственная структура доменов, составляющих каталитическое ядро цАМФ, что в свою очередь приводит к изменению каталитической активности ферментов и увеличению количества цАМФ. Повышение уровня цАМФ приводит к изменению концентрации мессенджеров многих метаболических процессов, вызывает активацию таких ферментов, как Ca^{2+} - и Mg^{2+} -АТФаза, никотинамидадениндинуклеотид (НАД)- и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-дегидрогеназа, лактат- и малатдегидрогеназа, трансаминаз, которые играют важную роль в аэробном и анаэробном энергооброждении. Тем самым это воздействие улучшает метаболизм на тканевом уровне [3].

Существует гипотеза, основанная на фотосенсибилизации эндогенных фотоакцепторов – порфиринов, входящих в состав гемопротенидов (гемоглобина, миоглобина, церулоплазмينا, цитохромов) и металлосодержащих ферментов – пероксидазы, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза. В условиях недостаточного кровоснабжения, в связи с деформирующими и воспалительными тканевыми реакциями, прогрессирует гипоксия органов и тканей, приводящая к росту эндогенных порфиринов. Они являются высокоактивными веществами, влияющими на активность синтеза оксида азота (NOS) и гуанилатциклазы, что делает ее фотоакцепторной в связи с большим содержанием порфириновых комплексов. В итоге, вытекающие из этих процессов биохимические реакции приводят к ингибированию агрегации тромбоцитов и препятствуют вазоконстрикции, путем вазодилатации [3].

Известно, что под воздействием лазерных лучей на гемоглобин изменяется структура гемма и полипептидных цепочек, что приводит к конформационным перестройкам молекулы гемоглобина. Тем самым повышается кислородотransпортирующая функция крови.

Лазерное излучение при локальном применении в малых дозировках оказывает выраженное противовоспалительное действие, что объясняется улучшением кровообращения и нормализацией нарушенной микроциркуляции, активацией трофических процессов, уменьшением отека тканей, оптимальным формированием нейтрального и моноцитарного барьеров, повышением продукции бактерицидных субстанций, предотвращением развития ацидоза и гипоксии, ускорением регенерации поврежденной ткани вследствие стимуляции

системы ДНК – РНК – белок, увеличением митотической активности клеток и активации реакции соединительной ткани. Лазерный свет способствует усиленному потреблению кислорода воспаленными тканями, что весьма благоприятно для исхода воспалительного процесса. Под влиянием лазерного излучения малой мощности увеличивается число эритроцитов и ретикулоцитов. В костном мозге при этом возрастает число базофильных и полихромных эритроцитов, усиливается митотическая активность костномозговых клеток. Одновременно в селезенке наблюдается рост числа молодых лимфоцитов, что свидетельствует об активации лимфопоэза. Лазерная стимуляция кроветворения сказывается на морфологическом составе крови. Противовоспалительный эффект лазерного света связывают также с его стимулирующим действием на эндокринные железы в частности на надпочечники. [2].

Совместное применение обеих физиотерапевтических методик нашло свое применение во фтизиатрической практике для комплексного воздействия на патологический очаг с целью скорейшего затихания воспалительного процесса.

В литературе описан случай эффективного применения магнитолазерной терапии для лечения активного туберкулеза легких. В ходе эксперимента было задействовано 70 пациентов, которые были разделены на две группы: одной группе проводилась комплексная химиотерапия совместно с магнитолазерным излучением, а второй группе, группе контроля, только химиотерапия. Курс состоял из 15-20 процедур длительностью 2-3 минуты. Использовался прибор «МЛАДА», работающий в импульсном режиме генерации излучения с длиной волны 0,8-0,9 мкм, мощностью импульса 2-15 Вт и длительностью его 10^{-7} - 10^{-9} сек. В результате у больных из первой группы симптомы интоксикации исчезли в 1,8 раз быстрее, чем в группе контроля. К концу 3-4 месяца было достигнуто рассасывание инфильтративных изменений и уменьшение полостей на 85% в первой группе и 46% в группе контроля. Через три месяца было отмечено снижение бактериовыделения на 92% в основной и 72% в контрольных группах. Наблюдался заметный иммуномодулирующий эффект на 90% в первой и 52% в контрольной группах. [1].

Был проведен эксперимент, направленный на оценку воздействия магнитолазерного излучения на легочной кровоток у больных деструктивным туберкулезом легких. Под контролем реопульмонографии исследовали регионарный легочной кровоток до и после комбинированного воздействия магнитного и лазерного излучения у группы эксперимента, и у группы пациентов, получающих плановую химиотерапию. Было обнаружено, что использование комбинированного воздействия постоянного магнитного поля и лазерного излучения способствует повышению тонуса сосудов легких, улучшению микроциркуляторного кровотока и уве-

личению пульсового кровенаполнения пораженной части легкого. Таким образом, получило подтверждение ускорение регенераторных и противовоспалительных процессов под воздействием МЛТ. [5].

В одной из зарубежных статей приводится пример эффективного применения магнитолазерной терапии совместно с лимфотропной лекарственной терапией. В качестве исследуемых были привлечены 40 подростков с распространенными формами туберкулеза. Под воздействием МЛТ на регионарный лимфоток, модифицируется лимфотропная терапия, что позволяет продлить срок ее применения. МЛТ в сочетании с лимфотропной лекарственной терапией ускорили положительные изменения и, следовательно, повысили эффективность лечения туберкулеза. [8].

Эффективным оказалось комбинированное лечение с использованием высокочастотного электромагнитного излучения в сочетании с антиоксидантами тиосульфатом натрия и альфа-токоферолом, которое проводилось у 27 пациентов с диссеминированным инфильтративным туберкулезом легких. При сравнении пациентов, получающих химиотерапию в сочетании с электромагнитным излучением и пациентов, получающих рутинную химиотерапию, первые получили лучший результат. У них было заметное снижение бактериовыделения и сокращение сроков пребывания в стационаре на 1,5-2 месяца. [6].

В литературе описаны случаи применения магнитолазерной терапии в пульмонологической практике. Хроническая обструктивная болезнь легких, довольно часто встречаемое заболевание, характеризуемое одышкой, а также скелетно-мышечными и системными проявлениями. Описан случай совместного применения МЛТ и фотобиомодуляционной терапии оказывающая положительное влияние на течение заболевания. В результате совместного действия снижалась одышка при сердечно-легочной нагрузке и усталость нижних конечностей. [7].

Однако таких описательных случаев в литературе не так много, что в сфере пульмонологии является актуальным на сегодняшний день поводом, для проведения новых экспериментов, исследований с целью внедрения данного метода в физиотерапевтическую методику лечения.

Из всего вышеизложенного можно сделать вывод, что магнитолазерная терапия оказывает весомый терапевтический эффект на фтизиатрических больных. Ее применение усиливает регенерационные процессы, улучшает микроциркуляцию в тканях, оказывает выраженный противовоспалительный, иммуномодулирующий и депонирующий эффекты. При этом сокращается длительность лечения и повышается результативность химиотерапии.

Литература

1. Ахундова И.М. Применение магнитно-лазерного излучения в комплексном лечении активного туберкулеза легких. // Материалы VII Российского съезда фтизиатров. М.: БИНОМ, 2003.

2. Вологовская А.В. Мембраноклеточные эффекты лазерного облучения крови (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис.... канд. мед. наук. — Минск, 2001.
3. Клебанов Г.П. Молекулярно-клеточные основы функционирования биосистем: тез. докл. — Минск, 2000.
4. Москвин С.В. Физические основы лазерной терапии // Низкоинтенсивная лазерная терапия / Под ред. С.В. Москвина, В.А. Буйлина. М.: ТОО «Фирма «Техника», 2000. — С. 20-57.
5. Iakubenia ON, Tostik SI, Iakubenia GI. 1999 Impact of combined magnetic and laser radiation of regional pulmonary blood flow in patients with destructive pulmonary tuberculosis
6. Iakovleva LP, Linena ZE, Mozbokina GN.; 2001; Very high frequency electromagnetic irradiation in multimodal treatment of patients with disseminated infiltrative pulmonary tuberculosis
7. Miranda EF, Diniz W/A, Gomes MVN, de Oliveira MFD, de Carvalho PTC, Leal-Junior ECP. 2019; Acute effects of photobiomodulation therapy (PBMT) combining laser diodes, light-emitting diodes, and magnetic field in exercise capacity assessed by 6MST in patients with COPD: a crossover, randomized, and triple-blinded clinical trial
8. Orsiankina ES, Dobkin VG, Kobulashvili MG, Rusakova LI, Gubkina MF. 2000; Magnetic laser therapy in combination with lymphotropic drugs administration in treating teenagers with common forms of tuberculosis.
9. Туберкулез органов дыхания у взрослых. Клинические рекомендации, 2018 года пересмотра.

Гиперурикемия как фактор сердечно-сосудистого риска, актуальность коррекции бессимптомной гиперурикемии

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

Hyperuricemia as a cardiovascular risk factor, relevance of correction of asymptomatic hyperuricemia

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

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперурикемия, аллопуринол

Резюме

Гиперурикемия как фактор сердечно-сосудистого риска, актуальность коррекции бессимптомной гиперурикемии

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

В рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению больных с артериальной гипертензией 2018 г. и в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 г. впервые в перечень факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск, включен повышенный уровень мочевой кислоты. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность гиперурикемии в Российской Федерации составляет в среднем 16,6%, достоверно выше у

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

мужчин и увеличивается с возрастом, напрямую коррелирует с индексом массы тела. Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют, что даже бессимптомное повышение уровня мочевой кислоты ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета и хронической болезни почек.

Развитию гиперурикемии способствуют ряд внешних факторов, а также генетические и гендерные факторы. Мочевая кислота обладает прооксидативными эффектами и приводит к реализации оксидативного стресса с поражением почек и эндотелия сосудов. Консенсус ведущих международных экспертов по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском 2018 г. отражает актуальность контроля уровня мочевой кислоты. При уровне мочевой кислоты более 6 мг/дл рекомендуется коррекция образа жизни и диеты, по возможности исключение препаратов, негативно влияющих на уровень гиперурикемии, а также применение аллопуринола, доказавшего положительное влияние на прогноз пациентов высокого кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперурикемия, аллопуринол

Abstract

Hyperuricemia as a cardiovascular risk factor, relevance of correction of asymptomatic hyperuricemia

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

In the recommendations of the European Association of Cardiology and the European Society for Arterial Hypertension for the treatment of patients with arterial hypertension in 2018 and in the clinical guidelines of the Russian Cardiological Society «Arterial hypertension in adults» 2020, for the first time in the list of factors that determine cardiovascular risk, an increased level of uric acid. Epidemiological studies show that the prevalence of hyperuricemia in the Russian Federation is on average 16.6% of patients, is significantly higher in men and increases with age, directly correlates with body mass index. Numerous epidemiological studies show that even asymptomatic elevations in uric acid levels are associated with an increased risk of cardiovascular disease, obesity, diabetes, and chronic kidney disease.

A number of external factors, as well as genetic and gender factors, contribute to the development of hyperuricemia. Uric acid has pro-oxidative effects and leads to the realization of oxidative stress with damage to the kidneys and vascular endothelium. The 2018 consensus of leading international experts on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk reflects the relevance of monitoring uric acid levels. When the uric acid level is more than 6 mg / dl, it is recommended to correct the lifestyle and diet, if possible, exclude drugs that negatively affect the level of hyperuricemia, as well as the use of allopurinol, which has proven a positive effect for the prognosis of patients with high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, hyperuricemia, allopurinol

В рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов (ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) по лечению больных с артериальной гипертензией 2018 г. и в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 г. впервые в перечне факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск появляются два новых фактора – частота сердечных сокращений в покое, более 80 ударов в минуту и уровень мочевой кислоты ≥ 360 мкмоль/л у женщин и ≥ 420 мкмоль/л у мужчин [1,2]. Несмотря на то, что тесная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, сахарным диабетом и такого клинического проявления гиперурикемии, как подагра описана еще в XIX веке, внимание к гиперурикемии как фактору сердечно-сосудистого риска возникло относительно недавно.

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность гиперурикемии в Российской Федерации составляет в среднем 16,6%,

достоверно выше у мужчин ($p=0,0001$), увеличивается с возрастом ($p=0,0009$), достигая в старших возрастных группах 20,5%. Распространенность гиперурикемии напрямую коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), наблюдаясь в 1,9 раза чаще при ИМТ более 25-30 кг/м², и в 4,2 раза чаще при ИМТ более 40 кг/м², чем при оптимальном ИМТ [3].

Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют, что повышение уровня мочевой кислоты ассоциируется с такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, инсульт [4]. Кроме того у пациентов с гиперурикемией достоверно чаще наблюдаются преддиабет и диабет II типа, хроническая болезнь почек (ХБП), подагра [5,6]. Результаты популяционного исследования NHANES показывают, что сердечно-сосудистые заболевания развиваются чаще не только при подагре, но и при бессимптомной гиперурикемии [6]. При этом риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосуди-

стых событий начинает возрастать при достижении уровня мочевой кислоты более 5 мг/дл. При этом же уровне мочевой кислоты начинает увеличиваться не только сердечно-сосудистый риск, но и общая смертность [7].

Развитию гиперурикемии может способствовать избыточное потребление пуринов с пищей. Негативно на уровень мочевой кислоты влияют красное мясо, алкоголь, морепродукты, фруктоза и сахаросодержащие напитки. Кроме того, повышению уровня мочевой кислоты способствует ряд лекарственных препаратов, таких как, тиазидные и петлевые диуретики, неселективные бета-адреноблокаторы, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, тикагрелор. Так же ряд генетических факторов способствуют чрезмерному повышению активности фосфорибозил-пирофосфат-синтазы, фермента, приводящего к многократному увеличению синтеза пуринов и в последствии их распаду. Одной из основных причин развития гиперурикемии является так же нарушение выведения мочевой кислоты почками, что может быть связано с генетическими дефектами переносчиков уратов в канальцах, снижением почечного кровотока, повышением скорости клубочковой фильтрации [4,8].

Мочевая кислота обладает множественными прооксидантными эффектами, при повышении ее уровня под влиянием оксидативного стресса развиваются внутриклеточное воспаление, эндотелиальная дисфункция, снижение выработки оксида азота, что приводит к поражению сосудов. Патологическое влияние гиперурикемии на почки выражается в стимуляции синтеза ренина, микрососудистом разрезении, интерстициальном воспалении и фиброзе, что так же способствует развитию артериальной гипертензии и как следствие других сердечно-сосудистых заболеваний [8,9].

В связи с тем, что гиперурикемия является доказанным важным прогностическим фактором при АГ, а также учитывая наличие доказанной взаимосвязи повышения уровня мочевой кислоты и сердечно-сосудистой смертности, в настоящее время рекомендуется всем пациентам с АГ проведение исследования уровня мочевой кислоты в крови [1,2].

Консенсус ведущих международных экспертов по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском 2018 г. отражает актуальность контроля уровня мочевой кислоты в этой категории пациентов. Достигается это как коррекцией образа жизни, так и применением медикаментозных препаратов. Пациенту необходимо рекомендовать диету с ограничением продуктов животного происхождения, богатых пуринами, алкоголя, особенно пива и крепких спиртных напитков, а также напитков с высоким содержанием сахара. Диета, обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира, умеренное потребление кофе, а так же вишни и продуктов, содержащих аскорбиновую кислоту, способствует снижению выраженности гиперурикемии. Пациентам с ожирением необ-

ходимо добиваться снижения массы тела, расширяя физическую активность [4,11].

Пациентам с АГ и гиперурикемией при выборе стратегии антигипертензивной терапии можно отдать предпочтение препаратам, доказано снижающим уровень мочевой кислоты – лозартану и рамиприлу, при необходимости в комбинации с метаболически нейтральным амлодипином. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом также могут найти применение такие препараты, как аторвастатин, фенофибраты, ингибиторы SGLT2, снижающие уровень мочевой кислоты и метаболически нейтральный клопидогрель. Кроме того, у пациентов с гиперурикемией в ряде случаев необходимо рассмотреть назначение уратснижающей терапии [4,5,10].

В консенсусе экспертов по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском предлагается следующий алгоритм:

- шаг 1 – оценить у пациента высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска уровень мочевой кислоты в крови, считать высоким как для мужчин, так и для женщин более 6 мг/дл (360 мкмоль/л)
- шаг 2 – оценить наличие сопутствующих заболеваний у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, считать целевым уровень мочевой кислоты ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л)
- шаг 3 – информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на гиперурикемию, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых факторах риска. Рекомендовать изменение образа жизни, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность рекомендуемому лечению. По возможности отменить препараты, повышающие уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.
- шаг 4 – начать терапию аллопуринолом в дозе 100 мг (при сниженной СКФ в дозе ≤ 50 мг), с последующей титрацией до 300-600 мг и достижением целевого уровня.
- шаг 5 – контролировать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови не реже 2 раз в год. У пациентов с АГ, ИБС, инсультом в анамнезе, сахарным диабетом и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + урокозурик) [4,10].

Аллопуринол традиционно используется в лечении подагры. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России 2018, а так же последних рекомендаций Европейской Антиревматической лиги (EULAR) он рассматривается как препарат первой линии в лечении подагры. Консенсус ведущих международных экспертов по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском 2018 г. этот препарат рассматривает как оптимальный для достижения целевого уровня так же при бессимптомной гиперурикемии [5, 11].

Механизм действия аллопуринола связан со

способностью подавлять активность ксантиоксидазы, что приводит к снижению образования мочевой кислоты. Ретроспективный анализ регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показал, что в группе пациентов, получавших аллопуринол общая смертность была достоверно ниже по сравнению с пациентами, не получавшими данный препарат. Так в течение пяти лет, в группе пациентов с подагрой, терапия аллопуринолом ассоциировалась со снижением общей смертности на 19%, а в группе бессимптомной гиперурикемии на 11%, по сравнению с пациентами, не принимавшими данный препарат. Наблюдение за пациентами в течение 20 лет показало, что смертность пациентов от инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности в группе аллопуринола была на 11% ниже, чем в группе, не принимавшей препарат [12].

Исследование MacIsaac R.L. и соавторов показало, что применение аллопуринола у больных с АГ сопровождалось достоверным снижением частоты острого коронарного синдрома и инсульта при использовании препарата в высоких дозах. При этом терапия аллопуринолом в низких дозах значимого эффекта на прогноз пациентов с АГ не показала [13]. Исследование Noman A. и соавторов показало, что применение аллопуринола у больных с ИБС улучшает функциональные возможности миокарда, что проявлялось увеличением времени при нагрузочном тесте до появления депрессии сегмента ST [14].

Терапия аллопуринолом в течение девяти месяцев у пациентов с сердечной недостаточностью ассоциировалась со значительным снижением массы миокарда левого желудочка по сравнению с плацебо [15]. У пациентов с ХБП аллопуринол в сравнении с отсутствием лечения в течение двух лет позволил не только сохранить скорость клубочковой фильтрации, но и в некоторых случаях ее увеличить [16]. Мета-анализ результатов ряда рандомизированных клинических исследований показал статистически значимое улучшение эндотелиальной функции при использовании аллопуринола у пациентов с сахарным диабетом второго типа [17].

Относительно недавно в Российской Федерации зарегистрирован еще один уратснижающий препарат – фебуксостат. Он является непуриновым ингибитором ксантиоксидазы, проявляет большее сродство к ксантиоксидазе, что позволяет использовать его в более низких дозировках, чем аллопуринол. Сравнение эффективности фебуксостата и аллопуринола показало большую эффективность фебуксостата [18].

Но в 2018 г. окончание рандомизированного двойного слепого исследования, посвященного оценке безопасности и влияния на прогноз аллопуринола и фебуксостата показало, что терапия последним увеличивает риск смерти от любых причин. Так, риск сердечно-сосудистой смерти в группе фебуксостата был на 34%, а уровень общей смер-

ности на 22% выше, чем в группе аллопуринола. В связи с полученными данными у пациентов высокого кардиоваскулярного риска замена аллопуринола на фебуксостат не рекомендуется.

С учетом накопленных данных по влиянию аллопуринола на прогноз различных категорий пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, расширение практики назначения аллопуринола пациентам с гиперурикемией с корректным режимом дозирования актуально, т.к. позволит реализовать клинические эффекты аллопуринола в области лечения, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний [4,10].

Литература

1. 2018 ESC/EAS Guidelines for the management of arterial hypertension. *Еur. Heart J.* 2018; 39 (33): 3021-3104.
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 г. Российское кардиологическое общество. Доступно <https://scardio.ru/content/Guidelines/KP62.pdf>
3. С.А. Шальнова и соавт. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(2), стр 153-159 2. Michael Chen-Xu et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jun; 71(6): 991-999. Published online 2019 Apr 15. doi: 10.1002/art.40807
4. Чазова И. Е. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – №. 4. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
5. Подагра. Клинические рекомендации. КР251. Ассоциация ревматологов России, 2018 г., с. 49.
6. Zhu Y., Pandya B. J., Choi H. K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *The American journal of medicine.* – 2012. – Т. 125. – №. 7. – С. 679-687. et.
7. *Nephrology Dialysis Transplantation* 34 (Supplement 1): i342-i344, 2019 doi:10.1093/ndt/gfz101
8. Benn C. L. et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Frontiers in medicine.* – 2018. – Т. 5. – С. 160.
9. Marubashi T. et al. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis.* – 2018. – Т. 278. – С. 226-231.
10. Borghi C. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiology journal.* – 2018. – Т. 25. – №. 5. – С. 545-564.
11. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic*
12. Dubreuil M. et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Annals of the rheumatic diseases.* – 2015. – Т. 74. – №. 7. – С. 1368-1372.
13. MacIsaac R. L. et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension.* – 2016. – Т. 67. – №. 3. – С. 535-540.
14. Noman A. et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *The Lancet.* – 2010. – Т. 375. – №. 9732. – С. 2161-2167.
15. Rekrhaj S, Gandy SJ, Szejewski BR, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(9): 926-932, doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.066, indexed in Pubmed: 23449426.
16. Goicoechea, Marian, et al. "Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5.8 (2010): 1388-1393.
17. Alem, Manal M. "Allopurinol and endothelial function: A systematic review with metaanalysis of randomized controlled trials." *Cardiovascular Therapeutics* 36.4 (2018): e12432
18. Becker, Michael A., et al. "Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout." *New England Journal of Medicine* 353.23 (2005): 2450-2461.
19. White W. B. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *New England Journal of Medicine.* – 2018. – Т. 378. – №. 13. – С. 1200-1210.

Поражение сердечно-сосудистой системы в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

И.С. Греков, М.В. Грушина

Damage to the cardiovascular system in the setting of a new coronavirus infection (COVID-19)

I.S. Grekov, M.V. Grushina

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, сердце

Резюме.

Поражение сердечно-сосудистой системы в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

И.С. Греков, М.В. Грушина

Согласно последним эпидемиологическим данным, смертность от сердечно-сосудистой патологии во всем мире продолжает занимать лидирующие позиции. Особенно важно это понимать в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19), когда все больше клиницистов сталкивается с возрастающим числом госпитализаций из-за различных сердечно-сосудистых осложнений. Опыт предыдущих лет показывает, что именно кардиоваскулярные события становятся главной причиной гибели пациентов во время эпидемий гриппа. Кроме того известно, что коронавирусы способны поражать сердечно-сосудистую систему, вызывая целый спектр специфических клинических проявлений. Это в свою очередь создает определенные сложности в диагностике, ведении и лечении такой группы больных. В данном литературном обзоре проанализированы и обобщены последние представления об эпидемиологических особенностях SARS-CoV-2, патогенетических механизмах и влиянии новой коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, сердце

Abstract.

Damage to the cardiovascular system in the setting of a new coronavirus infection (COVID-19)

I.S. Grekov, M.V. Grushina

According to the latest epidemiological data, mortality from cardiovascular diseases continues to occupy a leading position worldwide. This is especially important to understand in the context of the new

Греков Илья Сергеевич — студент 6 курса, Лечебного факультета № 2, Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» тел.: +380 (71) 431-51-75, e-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com; Orcid: 0000-0002-6140-5760

Грушина Марина Васильевна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической и внутренней медицины Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» тел.: +380 (71) 385-52-33, e-mail: grushinamarina@inbox.ru; Orcid: 0000-0003-3670-337

coronavirus infection (COVID-19), when more and more clinicians are faced with an increasing number of hospitalizations due to various cardiovascular complications. The experience of previous years shows that it is cardiovascular events that become the main cause of death of patients during influenza epidemics. In addition, it is known that coronaviruses are capable of affecting the cardiovascular system, causing a whole range of specific clinical manifestations. This, in turn, creates certain difficulties in the diagnosis, management and treatment of such a group of patients. This literature review analyzes and summarizes the latest ideas about the epidemiological features of SARS-CoV-2, pathogenetic mechanisms and the effect of a new coronavirus infection on the cardiovascular system.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, heart

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (Coronavirus disease 2019) впервые появилась в декабре 2019 года, когда в Ухане (провинция Хубэй, Китай) было зарегистрировано группа больных с пневмонией неизвестной этиологии [1]. В феврале 2020 года пневмония нового типа получила название Novel coronavirus pneumonia (NCP, COVID-19). Затем Всемирная организация здравоохранения присвоила официальное название и самой инфекции, вызванной новым коронавирусом — COVID-19, а международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю данной патологии — SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2) [2]. По состоянию на август 2020 года в мире диагностировано 22,5 млн. случаев инфицирования данным вирусом, а число смертельных случаев приближается к 800 тысячам [1, 3]. В условиях новой коронавирусной пандемии, особую группу риска составляют пациенты с сердечно-сосудистой патологией. По имеющимся на сегодняшний день данным в такой популяции больных имеется более высокая госпитальная летальность, по сравнению с пациентами без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, до настоящего времени остаются до конца не изученными вопросы патогенеза, а как следствие своевременной и правильной терапевтической тактики в отношении такой группы больных, что делает данную проблему первостепенной в клинической кардиологической практике.

Клинические и эпидемиологические особенности COVID-19.

Коронавирусы — это зоонозные одноцепочечные РНК-содержащие вирусы, которые относятся к царству Riboviria, семейству Coronaviridae [1]. Большинство представителей этого семейства встречаются среди популяций некоторых птиц, крупных млекопитающих (летучие мыши, свиньи, крупный рогатый скот), а также человека [1, 2]. Данные вирусы способны вызывать поражение органов и систем, и характеризуются различной степенью контагиозности и вирулентности для человека. Так, группа альфа-коронавирусов, которая известна медицинской науке еще почти с середины прошлого столетия, является возбудителем легких респираторных инфекций взрослых и детей,

имеющих преимущественно сезонный характер. Группа бета-коронавирусов, включает в себя вирусные организмы вызывающие наиболее тяжелые поражения у человека, и именно они чаще всего становятся причинами массовых эпидемий [4]. Так первый случай массовой инфекционной вспышки был зарегистрирован в 2003 году, когда из провинции Южного Китая вирус SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus), быстро распространился по многим странам, вызывая тяжелую инфекцию нижних дыхательных путей. SARS-CoV, ставший причиной тяжелого острого респираторного синдрома, характеризовался достаточно высокой контагиозностью и большим уровнем летальности. Вирус явился причиной более чем 8000 случаев инфицирования и 774 смертей во всем мире [5, 6]. Другое явление коронавирусной инфекции наблюдалось в 2012 году в Саудовской Аравии. Причиной этого послужил вирус MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome, Coronavirus), вызвавший, так называемый, Ближневосточный респираторный синдром. По литературным данным MERS-CoV распространился на 27 стран, вызвав, по оценкам мировых данных, более 2494 случаев инфицирования и 858 смертей. При этом важно отметить, что оба вируса имели зоонозный путь передачи к человеку [7]. Сегодня мы наблюдаем «третье пришествие» коронавирусной инфекции, в виде пандемии COVID-19, причиной которого является новый вирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2). Как было сказано выше, уже диагностировано более 22,5 млн. случаев инфицирования данным вирусом, а на сегодняшний день эта цифра может превышать исходное значение более чем в 1,5 раза. Таким образом, по сравнению с другими патогенными коронавирусами SARS-CoV-2 характеризуется гораздо более высокой вирулентностью и контагиозностью к человеку [4, 7].

Большинство эпидемиологических исследований, посвященных изучению механизмов распространения возбудителя, свидетельствуют о том, что основным способом передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный механизм. Аэрозольная взвесь, выделяемая при контакте лицом к лицу во время разговора, кашля или чихания может находиться в воздухе во взвешенном состоянии до 12-15 минут. И этого периода вполне достаточно, чтобы частички, содержащие вирус могли попасть в орга-

низм другого человека. В этом отношении защита с помощью медицинских масок весьма оправдана и имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами защиты [4, 8]. Существуют также и другие альтернативные версии возможных механизмов трансмиссии. Контактный путь является еще одним возможным способом передачи инфекции. По данным авторов на пластиковых/металлических поверхностях SARS-CoV-2 способен сохраняться до 72 часов, на картоне — до 8 часов, на волосах — до 3 дней, в помещении, где находился пациент — несколько суток. Недавно также было сделано предположение, что еще одним возможным способом инфицирования может являться фекально-оральный путь передачи. Причиной этому послужило обнаружение вирусных РНК в соскобах и ректальных мазках некоторых пациентов с COVID-19. Кроме того известно, что сам вирусный организм способен реплицироваться в тонком кишечнике, но на уровне толстой кишки происходит его частичная инактивация. Однако доказательств реализации фекально-орального пути инфицирования на сегодня нет. Вирус также может обнаруживаться в слюне и моче инфицированных пациентов. Средний инкубационный период составляет в среднем 4 дня и варьируется от 2 до 7 дней [1, 7].

Клиническая картина заболевания весьма неспецифична. Анализ многих зарубежных исследований и публикаций показывает, что наиболее распространенными симптомами при госпитализации больных считается наличие лихорадки (до 90% пациентов), сухого кашля (60% — 86%), одышки (53% — 80%), слабости (38%), признаки тошноты/рвоты и/или диареи (до 40% случаев), а также миалгия (15% — 44%) [9]. Пациенты также могут иметь такие неклассические симптомы как изолированные желудочно-кишечные проявления. Обонятельные и/или вкусовые нарушения отмечались у 64-80% пациентов. Кроме того следует отметить, что anosmia или ageusia могут быть единственными симптомами заболевания. Средний возраст госпитализированных пациентов колеблется от 47 до 73 лет, причем в большинстве анализируемых когорт преобладает мужской пол — около 60% всех больных [9, 10]. Эти данные во многом согласуются с результатами ранних отчетов специалистов из Китая. Так в одном центральном крупном исследовании проведенным Guan WJ. et al. у 1099 госпитализированных пациентов с COVID-19, наиболее распространенными симптомами были лихорадка — 88,7% всех случаев и кашель — 67,8%, а также одышка — более половины всех больных [2, 11].

У пациентов при поступлении часто наблюдались характерные изменения в периферической крови — лимфоцитопения (83,2%), тромбоцитопения (36,2%) и лейкопения (33,7%). Данные инструментальной диагностики сообщают, что при проведении компьютерно-томографического исследования легких более чем в половине случаев всех госпитализаций имелись явные изменения в легких

по типу феномена «матового стекла» [2, 3, 12].

Следует отметить, что около 80% всех госпитализированных больных имеют в анамнезе сопутствующую патологию. К наиболее распространенным сопутствующим заболеваниям следует отнести артериальную гипертензию (присутствует у 48% — 57% пациентов), сахарный диабет (17% — 34%), сердечно-сосудистые заболевания, в том числе и ишемическая болезнь сердца (21% — 28%), хронические заболевания легких (4% — 10%), хронические заболевания почек (3% — 13%), злокачественные новообразования (6% — 8%) и хронические заболевания печени [2, 13, 14].

Осложнения новой коронавирусной инфекции включают поражение сердечно-сосудистой системы, головного мозга, легких с развитием острой дыхательной недостаточности, печени, почек, а также системы гемостаза и септический шок. Венозные и артериальные тромбоэмболические события возникают от 10% до 25% у госпитализированных пациентов с COVID-19. В отделении интенсивной терапии венозные и артериальные тромбоэмболические события могут возникать у 31-59% пациентов с COVID-19 [13, 14, 15].

Предварительные отчеты американских клиницистов показывают, что самая высокая летальность наблюдается у лиц в возрасте 85 лет и старше (от 10% до 27%, n=4226). В очередной серии из 44 672 пациентов с подтвержденной инфекцией из Китая 81% больных имели легкое течение заболевания без госпитальной летальности, 13,8% — тяжелое течение заболевания, также без случаев летальности и 4,7% пациентов — критически тяжелое течение, при этом смертность в этой группе составила около 49% случаев (около 20% смертей произошло среди взрослых в возрасте от 20 до 64 лет) [2, 14, 16].

Доля пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией составила 4,2% подтвержденных случаев, однако доля смертности в этой популяции была 22,7%. Летальность у пациентов с артериальной гипертензией составила 6%, сахарным диабетом в среднем 7%, а при хронических респираторных заболеваниях 6,3% [14].

Поражение кардиоваскулярной системы при COVID-19

Согласно представленным в литературе данным, в настоящее время выделяют несколько вариантов поражения сердечно-сосудистой системы: острое повреждение миокарда, нарушение ритма сердца, миокардит, возникновение и/или усугубление сердечной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии и др [13].

Острое повреждение миокарда

Многочисленные исследования показали, что острое повреждение миокарда является одним из

важных проявлений новой коронавирусной инфекции. Такое повреждение сердечной мышцы определялось повышением уровня кардиальных тропонинов выше значения 99-го перцентиля, либо как сочетание увеличения уровня сердечных маркеров на фоне соответствующих электрокардиографических и/или эхокардиографических изменений [2, 17].

Подобное поражение сердца у больных с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией варьируется в среднем от 7% до 28% [18]. Следует также отметить, что все пациенты, с признаками миокардиального повреждения, как правило, старшей возрастной категории и зачастую имеют ряд сопутствующих заболеваний (наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и т.д.). В анализе крови таких больных наблюдаются более высокие уровни лейкоцитов, NT-proBNP, прокальцитонина, С-реактивного белка и более низкое количество лимфоцитов [2, 18]. Повреждение миокарда является важным прогностическим фактором выживаемости при COVID-19 и связано с инфекционным миокардитом и/или ишемией. В пользу этого свидетельствует ряд клинических отчетов, демонстрирующих возникновение единичных случаев миокардита, диагностированного с помощью проведения магнитно-резонансного исследования сердца. Единичные случаи аутопсии также говорят о наличии острого воспаления сердечной мышцы [19]. Тем не менее, на сегодняшний день нет точных сообщений о подтвержденном биопсией вирусном миокардите SARS-CoV-2 с вирусными включениями или вирусной ДНК, обнаруженной в клетках миокарда. Предполагается, что наличие рецепторов ACE2 на кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках сосудов способствует непосредственному механизму развития воспалительной реакции в миокарде. Имеются клинические данные о возможности вируса SARS-CoV-1 провоцировать развитие васкулитов с последующим иммунологическим ответом и отеком стромы самого органа. Не исключается и возможность SARS-CoV-2 действовать по такому же принципу, поражая миокард и способствуя дальнейшему развитию его дисфункции [2, 20].

Также не следует забывать о связи острого повреждения миокарда с развитием острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда. Медицинской науке давно известна корреляция между вирусной инфекцией и повышенным риском острого коронарного синдрома. Так в крупном метаанализе Udell J.A., et al. ежегодная вакцинация против сезонного гриппа была связана с уменьшением частоты возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 36% [21]. Поэтому нельзя полностью исключать развитие инфарктов миокарда на фоне инфекции COVID-19.

Среди других патофизиологических механизмов, с помощью которых системная вирусная инфекция (например, грипп или SARS-CoV-2) может приводить к более высокому риску развития острого коронар-

ного синдрома выделяют дестабилизацию атеросклеротических бляшек [22]. Как известно, роль воспаления в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса трудно переоценить. Иммуный ответ на острую вирусную инфекцию и последующий «цитокиновый шторм» могут привести к локальному артериальному воспалению, которое более выражено в имеющихся бляшках внутри коронарных сосудов. При этом вирусные частицы сами способны вызывать местные воспалительные реакции в атеросклеротических бляшках, тем самым нарушая целостность последних. Кроме того, нарушение регуляции функции эндотелия сосудов из-за инфекции и воспаления может привести к выраженному спазму сосудов коронарного русла [23].

Следующим возможным механизмом развития острого миокардиального повреждения следует считать декомпенсацию некоторых адаптационных возможностей самого органа, реализующихся в дисбалансе между возросшими метаболическими потребностями и снижением сердечного резерва. Так пациенты с инфарктом миокарда 2-го типа в сравнении с инфарктом миокарда 1-го типа, имеют более высокие показатели смертности и худшего прогноза [2, 24, 25]. Механизм такого повреждения сердечной мышцы связан с несоответствием между спросом и доставкой кислорода. При этом атеросклеротические бляшки остаются интактными.

Кроме того, предполагается, что главный механизм повреждения миокарда, особенно у пациентов с тяжелым течением инфекции, связан непосредственно со значительной системной воспалительной реакцией — «цитокиновым штормом». У таких больных наблюдается значительное повышение уровня основных провоспалительных биомаркеров и цитокинов, включая IL-6, CRP, TNF- α , IL-2R и ферритин. Более высокие уровни этих биомаркеров связаны с более тяжелыми проявлениями COVID-19 и худшими исходами [1, 13, 15].

Сердечная недостаточность

Наряду с острым миокардиальным повреждением были описаны случаи развития дисфункции левого желудочка. Так в серии наблюдений из 191 пациента сердечная недостаточность как осложнение COVID-19 была отмечена у 23% больных [13, 25]. Кроме того, ряд американских отчетов предоставили информацию о развитии у некоторых пациентов кардиогенного шока. Данное состояние наблюдалось у пожилых больных с COVID-19 на фоне подъема сегмента ST, повышенного уровня сердечных тропонинов, снижения систолической функции левого желудочка и отсутствия обструкции коронарных сосудов [2, 25, 26].

В развитии систолической дисфункции миокарда также особое место отводится сепсису. Некоторыми исследованиями было подтверждено, что сократительная функция значительно ухудшается при септическом процессе. Данное явление обозначают

как сепсис-индуцированную кардиомиопатию [2, 25]. Такое состояние частично опосредуется воздействием воспалительных цитокинов, в особенности TNF- α , IL-6, IL-1 β , а также IL-2 и IFN γ . В экспериментах TNF- α приводил к ранней и устойчивой систолической дисфункции левого желудочка у собак, а кардиомиоциты крыс демонстрировали снижение сократительной способности при воздействии IL-6. Кроме того, считается, что оксид азота (NO) является медиатором депрессии миокарда при гипервоспалительных состояниях [2]. Также центральная роль в развитии сердечной недостаточности при сепсисе отводится митохондриальной дисфункции. Не исключено, что подобные механизмы могут лежать в основе патофизиологии кардиомиопатии Такоцубо [2]. Кроме того следует отметить, что повреждение миокарда или сердечная недостаточность способствовали 40% смертности в целом, причем 7% объяснялись исключительно недостаточностью кровообращения без дыхательной недостаточности [14].

Нарушение ритма и проводимости

Другим частым осложнением коронавирусной инфекции является возникновение различных нарушений ритма и проводимости. Согласно исследованию Wang D., et al. из 138 госпитализированных пациентов с COVID-19 аритмии были отмечены у 16,7% пациентов. При этом частота возникновения подобных нарушений наблюдалась чаще у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии [27]. Также имелись сведения о возникновении различных желудочковых тахикардий, включая развитие фибрилляции желудочков. Однако до настоящего момента нет четких сведений относительно распространенности фибрилляции или трепетания, как предсердий, так и желудочков у больных с COVID-19. Подобное нарушение ритма может возникнуть впервые или стать рецидивом уже имеющегося заболевания. Кроме того, чисто теоретически, у пациентов с COVID-19 может наблюдаться дисфункция синусового узла и/или формирования атриовентрикулярной блокады высокой степени, особенно в случаях поражения миокарда. Однако на сегодняшний день данных о возникновении брадиаритмий на этом фоне нет [2, 9].

Противовирусная терапия и повреждение миокарда

Параллельно с основными предполагаемыми механизмами повреждения миокарда на фоне инфекционного процесса, обсуждается возможное поражение сердца, ассоциированное с противовирусной терапией при лечении COVID-19 [2, 15]. Так некоторые препараты способны приводить к удлинению интервала QT и/или PQ, в частности прием лопинавира и ритонавира. Особенно это выражено у больных на фоне приема других препаратов, способных

продолговать интервал QT. Однако наблюдались случаи развития подобных осложнений и на фоне уже имеющихся в анамнезе электрокардиографических нарушений [10, 13]. Не следует забывать и о том, что противовирусная терапия может оказывать влияние на уже получаемую терапию по поводу различных сердечно-сосудистых заболеваний. Например, препарат ритонавир не рекомендуется назначать одновременно с тикагрелором и другими антиагрегантами из-за высокого риска кровотечений. Статины также не рекомендуют принимать в сочетании с ритонавиром или лопинавиром из-за возможного развития прямого повреждающего воздействия на кардиомиоциты [15]. Тем не менее, имеется и ряд других работ, подтверждающих обратное. Таким образом, для полного понимания роли противовирусной терапии в повреждении миокарда необходимо проведение серьезных клинических испытаний.

Заключение

Одним из основных проявлений новой коронавирусной инфекции является поражение сердечно-сосудистой системы, что во многом влияет на выживаемость таких больных. Данное обстоятельство делает необходимым назначение стандартных кардиологических методов исследования всем пациентам с лабораторно подтвержденной COVID-19, а определение высокочувствительных кардиальных тропонинов следует стандартизировать в группах больных с различной сопутствующей патологией. Таким образом, дальнейшей перспективой развития кардиологической науки во время пандемии станет разработка соответствующих протоколов, регламентирующих профилактические, диагностические и лечебные мероприятия пациентов с COVID-19 и различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, что значительно улучшит прогноз таких пациентов.

Литература

1. Баклаушев В.П. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика. 2020; 11: 7-20.
2. Deepak A., Siddiqi H. K., Lang J.P., Nanjil V. et al. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *J Am Coll Cardiol Basic Transl Science*. 2020; 5 (5): 518-536.
3. Zhang, Y. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. / Y. Zhang / *Chin J Epidemiol*. —2020. — Vol. 41. — P. 145-150.
4. Wiersinga W. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020; 324: 782-793.
5. Badawi A., Ryoo S.G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016; 49:129-133.
6. Mohd H.A., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir. *Virol J*. 2016; 13(1):87.
7. Zhong N. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February. *Lancet*. 2003; 362: 1353-1358.
8. Neeltje D. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382: 320-323.
9. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities in the

- novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 1: 20-43.
10. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., et al. Cardiac involvement 1 with coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 10-24.
11. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 1: 234-250.
12. Li B., Yang J., Zhao F., et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020; 1: 26-40.
13. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):129-148.
14. Mohammad M., Safavi-Naeini P., Scott D. et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7):831-840.
15. Баздырев Е.А. Коронавирусная инфекция — актуальная проблема XXI века. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (2): 6-16.
16. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12 — March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(12):343-346.
17. Chen C., Yan J.T. et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020 Mar 6; 48: 1020-1058.
18. Shi S., Qin M., Shen B., et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020; 25: 44-58.
19. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020; 16: 101-110.
20. Veronese G., Ammirati E., Cipriani M., Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol*. 2018; 19(4):279-286.
21. Udell J.A., Zawi R., Bhatt D.L., et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013; 310: 1711-1720.
22. Libby P., Loscalzo J., Ridker P.M., et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 2071-2081.
23. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 2045-2051.
24. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 27: 115-123.
25. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(8):891-975.
26. Schumann J., Henrich E.C., Strobl H., et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 29(1):99-115.
27. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 7: 112-131.

Организация эндоскопической помощи в области эндоскопии желудочно-кишечного тракта в условиях пандемии COVID-19 в соответствии с европейскими рекомендациями.

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

Organization of endoscopic care in the field of endoscopy of the gastrointestinal tract in the context of the COVID-19 pandemic in accordance with European guidelines

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

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

Ключевые слова: эндоскопия, COVID-19, рекомендации

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». E-mail: klirag3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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

Семенихина Екатерина 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 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: semenikhina_ekaterina@mail.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 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: ya.shelih@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

Резюме

Организация эндоскопической помощи в области эндоскопии желудочно-кишечного тракта в условиях пандемии COVID-19 в соответствии с европейскими рекомендациями

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

Пандемия COVID-19 стала сложным периодом для эндоскопической практики во всём мире.

Медицинские работники в эндоскопических отделениях подвержены повышенному риску заражения COVID-19 в результате вдыхания воздушно-капельной инфекции, контакта с конъюнктивой и потенциальной фекально-оральной передачей. Сообщалось о периэндоскопических аэрозольных инфекциях, что делает эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта процедурой высокого риска. Кроме того, в кале пациента был обнаружен живой вирус.

Рецептор ангиотензинпревращающего фермента II (ACE2), широко экспрессируемый в кишечном тракте, вероятно, используется вирусом для проникновения в клетки человека, что создаёт для процедур эндоскопии нижних отделов ЖКТ неопределённый пока уровень риска заражения. Более того, инфицированные медицинские работники могут передавать инфекцию своим коллегам, пациентам и семьям. В европейских странах сообщается об эпидемиях COVID-19 в больницах.

Профилактика и контроль инфекций (ПКИК) оказались чрезвычайно эффективными в обеспечении безопасности как медицинских работников, так и пациентов. Она не ограничивается использованием средств индивидуальной защиты (СИЗ), но также основывается на прозрачной и подробной стратегии ПКИК, стратификации риска пациентов, правильном использовании СИЗ и вмешательствах, основанных на тестировании, разделении и изоляции пациентов с высоким риском COVID-19.

Предлагаемая вашему вниманию статья основана на рекомендациях ESGE и ESGENA по организации эндоскопической помощи в сложившейся ситуации.

Ключевые слова: эндоскопия, COVID-19, рекомендации

Abstract**Organization of endoscopic care in the field of endoscopy of the gastrointestinal tract in the context of the COVID-19 pandemic in accordance with European guidelines**

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

The COVID-19 pandemic has become a challenging period for endoscopic practice around the world.

Health care workers in endoscopy units are at increased risk of contracting COVID-19 from inhalation of airborne droplets, contact with the conjunctiva and potential faecal-oral transmission. Peri-endoscopic aerosol infections have been reported, making upper gastrointestinal endoscopy a high-risk procedure. In addition, a live virus was found in the patient's feces.

The angiotensin-converting enzyme II (ACE2) receptor, widely expressed in the intestinal tract, is probably used by the virus to enter human cells, which creates an uncertain level of infection risk for lower gastrointestinal endoscopy procedures. What's more, infected healthcare workers can transmit the infection to their colleagues, patients, and families. In European countries, COVID-19 epidemics are reported in hospitals.

Infection Prevention and Control (IPC) has proven to be extremely effective in ensuring the safety of both healthcare providers and patients. It is not limited to the use of personal protective equipment (PPE), but also relies on a transparent and detailed IPC strategy, patient risk stratification, correct use of PPE, and interventions based on testing, segregating and isolating high-risk patients. COVID-19.

This article is based on the ESGE and ESGENA recommendations for organizing endoscopic care in this situation.

Key words: endoscopy, COVID-19, guidelines

В настоящее время мы живем в условиях пандемии COVID-19, которая существенно осложняет деятельность медицинских учреждений и затрудняет доступ пациентов к медицинской помощи. Медицинские работники в отделениях эндоскопии подвергаются повышенному риску заражения COVID-19. Это вызывает необходимость в

разработке мер профилактики распространения инфекции, стратификации рисков и подходов к проведению гастроинтестинальной эндоскопии.

Британский журнал Lancet в ноябре текущего года сообщал [1], что имеется большая озабоченность среди пациентов, нуждающихся в эндоскопии. Во время пика эпидемии COVID-19 пациентам

в Евросоюзе власти настоятельно рекомендовали избегать посещения больниц. Многие пациенты сильно обеспокоены этим: исследование YouGov в Великобритании, проведенное в июне 2020 года [2], показало, что 42% респондентов чувствовали себя некомфортно приходя в больницу даже на обычный приём. Исследования, проведенные и до пандемии COVID-19, установили, что тревога – это основной фактор для пациентов, посещающих эндоскопию, в настоящее время его значение становится особенно важным. COVID-19 усложнил оказание эндоскопической помощи, и европейские отделения эндоскопии сообщают, что многие пациенты ссылаются на беспокойство по поводу заражения COVID-19 как на важный фактор при принятии решения о проведении эндоскопических процедур [1].

Механизм принятия решения о согласии на эндоскопическое исследование в условиях пандемии COVID-19, факторы, влияющие на него и как пациенты оценивают конкурирующие риски, связанные, например, с раком и другими состояниями, диагностируемыми с помощью эндоскопии, пока недостаточно изучены. Тревога больного по поводу COVID-19, давление со стороны семьи, затруднение поездок в больницу и обратно при соблюдении социального дистанцирования, также могут быть препятствиями для своевременного проведения эндоскопических процедур.

Чтобы свести к минимуму потенциальное влияние задержки диагностики и лечения в условиях пандемии COVID-19 у пациентов с онкологическими заболеваниями, важно, чтобы эндоскопические процедуры осуществлялись безопасно и эффективно, а пациенты были уверены в их безопасности. В июне 2020 года около двух миллионов человек в Великобритании ждали эндоскопического исследования, необходимого для лечения рака из-за задержек, вызванных пандемией [3].

Задержка с представлением и даже временная приостановка скрининговых и диагностических эндоскопических процедур в Великобритании, привели к уменьшению числа еженедельного выявления случаев рака [4], с соответствующими задержками в лечении больных, что потенциально может привести к увеличению числа смертей от всех типов рака в Великобритании до 7000, а в США – до 30 000 [5].

В исследовании Maringe C., Spicer J., Morris M. с соавторами [6] для моделирования влияния вызванной пандемией COVID-19 задержки эндоскопических процедур на дополнительную смертность от рака среди четырех основных видов рака (молочной железы, легких, колоректального рака и пищевода), использовался регистр рака и данные госпитализации. По их оценкам, в Великобритании в ближайшие 5 лет произойдет дополнительно 3291-3621 смертей от рака, которых можно было бы избежать, при увеличении на 15,3-16,6% случаев смерти от колоректального рака и на 5,8-6,0% случаев смерти от рака пищевода. Аналогичное исследование, проведенное в Гонконге, показало, что шестимесячная

задержка в диагностической эндоскопии желудочно-кишечного тракта может привести к выявлению злокачественных новообразований ЖКТ на более запущенных стадиях, чем раньше, например, у 4,6% пациентов с раком желудка и у 6,4% пациентов с колоректальным раком [7].

Эндоскописты России хорошо знакомы с документом «Временные рекомендации. Организация работы эндоскопических подразделений и обеспечение эпидемиологической безопасности эндоскопических вмешательств в условиях эпидемии новой коронавирусной инфекции», изданным Ассоциацией «Эндоскопическое общество «РЭндО» (Ассоциация «РЭндО»), ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора [8]. Однако, также интересно и полезно знать, как организована работа эндоскопических отделений европейских стран в условиях пандемии COVID-19.

Предлагаемая вашему вниманию статья основана на рекомендациях ESGE и ESGENA по организации эндоскопической помощи в сложившейся ситуации. Европейское общество эндоскопии желудочно-кишечного тракта (ESGE) и Европейское общество медсестер и партнеров по гастроэнтерологии и эндоскопии (ESGENA) выпустили совместные рекомендации для персонала отделений эндоскопии с целью помочь обеспечить эндоскопическую помощь пациентам в условиях пандемии COVID-19 [9].

Медицинские работники в эндоскопических отделениях подвержены повышенному риску заражения COVID-19 в результате вдыхания воздушно-капельной инфекции, контакта с конъюнктивой и потенциальной фекально-оральной передачей [10,11]. Сообщалось о периендоскопических аэрозольных инфекциях, что делает эндоскопию верхних отделов ЖКТ процедурой высокого риска [12-18]. Кроме того, в кале пациента был обнаружен живой вирус [11,19-21].

Рецептор ангиотензинпревращающего фермента II (ACE2), широко экспрессируемый в кишечном тракте [22], вероятно, используется вирусом для проникновения в клетки человека [10], что создаёт для процедур эндоскопии нижних отделов ЖКТ неопределённый пока уровень риска заражения. Более того, инфицированные медицинские работники могут передавать инфекцию своим коллегам, пациентам и семьям. В европейских странах сообщается об эпидемиях COVID-19 в больницах [23].

Профилактика и контроль инфекций (ПКИК) оказались чрезвычайно эффективными в обеспечении безопасности как медицинских работников, так и пациентов. Она не ограничивается использованием средств индивидуальной защиты (СИЗ), но также основывается на прозрачной и подробной стратегии ПКИК, стратификации риска пациентов, правильном использовании СИЗ и вмешательствах, основанных на тестировании, разделении и изоляции пациентов с высоким риском COVID-19 [23-26].

Учитывая одновременную вспышку COVID-19 во всех европейских странах, важен рациональ-

ный подход в отношении ограниченных ресурсов [23,27]. Нехватка касается не только СИЗ, но и наличия больничной инфраструктуры, включая персонал медицинских работников, наличие коек (включая койки интенсивной терапии) и медицинского оборудования, в особенности, аппаратов ИВЛ. С другой стороны, необходимость защитить наших пациентов, особенно пациентов с высоким риском заболеваемости COVID-19, вынудила отделения эндоскопии отложить непропорционально большое количество процедур, взвешивая в каждом конкретном случае преимущества эндоскопии и риск распространения инфекции COVID-19. В настоящее время требуется четкая и продуманная политика в отношении своевременного переноса этих отложенных эндоскопических процедур.

Как проводить эндоскопию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) во время пандемии вируса COVID-19

Весь персонал отделения эндоскопии должен быть соответствующим образом обучен и проинформирован о стратегии ПИИК в отношении COVID-19 [23]. Он должен быть знаком с потенциальными источниками заражения, гигиеническими мерами, факторами риска COVID-19, уметь правильно использовать СИЗ и осуществлять такие вмешательства, как разделение, изоляция и тестирование пациентов из группы высокого риска или инфицированных.

Медицинские работники в отделениях эндоскопии должны ежедневно оценивать себя в соответствии с потенциальными факторами риска, симптомами и признаками (ежедневное измерение температуры). Те, кто считается подверженным высокому риску COVID-19, должны быть изолированы и протестированы.

COVID-19 можно эффективно инактивировать с помощью широко используемых дезинфицирующих средств, обладающих вирулицидной активностью (EN 14885). Обработку гибких эндоскопов и эндоскопических принадлежностей следует проводить в соответствии с опубликованными ESGE и ESGENA рекомендациями [28]. Категорически не рекомендуется повторно использовать одноразовые эндоскопические устройства для ЖКТ. Во время обработки поверхности слизистых оболочек должны быть защищены в соответствии с рекомендациями ESGE [28]. Следует соблюдать дополнительные меры предосторожности при переработке оборудования, такого как маски FFP2 или FFP3, после эндоскопии у пациентов с подтвержденным COVID-19.

Характеристика масок типа FFP

Маски с маркировкой FFP отвечают европейскому стандарту требований к испытаниям и маркировке фильтрующих полумасок EN 149. В соответствии с ним маски должны закрывать нос, рот и



Рис. 1. Маска FFP2 без клапана выдоха [29]



Рис. 2. Маска FFP3 [30]

подбородок и могут иметь клапаны вдоха и / или выдоха. EN 149 определяет три класса таких полумасок частиц, называемых FFP1, FFP2 и FFP3 (Рис. 1 и рис. 2), в соответствии с их эффективностью фильтрации. Он также классифицирует маски на «использование только в одну смену» (не для повторного использования, с пометкой NR) или «для повторного использования (более одной смены)» (с пометкой R), а дополнительная маркировочная буква D указывает, что маска прошла дополнительный тест на засорение доломитом. Такие респираторы с механическим фильтром защищают от вдыхания твердых частиц, таких как частицы пыли, капли и аэрозоли.

Маски типа FFP2:

1) Маски FFP2 с клапаном выдоха

2) Маски FFP2 без клапана выдоха

Процент фильтрации аэрозоля: не менее 94%.

Интенсивность внутренней утечки: максимум 8%.

Эта маска обеспечивает защиту в различных областях, таких как стекольная промышленность, литейное производство, строительство, фармацевтическая промышленность и сельское хозяйство. Эффективно задерживает порошковые химические вещества. Эта маска также может служить защитой от респираторных вирусов, таких как птичий грипп,

COVID-19 или тяжелого острого респираторного синдрома, связанного с коронавирусом (SARS), а также от бактерий легочной чумы и туберкулеза.

Маска FFP3

Процент фильтрации аэрозоля: не менее 99%.

Уровень внутренней утечки: максимум 2%.

Маска FFP3 является наиболее активно фильтрующей из масок FFP. Она защищает от очень мелких частиц, таких как асбест и керамика. Не защищает от газов, особенно от оксида азота.

В каждом отделении гастроэнтерологической эндоскопии должен быть подробный план очистки и дезинфекции процедурных комнат эндоскопии [31]. Рекомендуется очищать блок эндоскопии вирулицидными средствами, так как возможно заражение при контакте. Это обязательно после каждого случая у пациентов с высоким риском или известной инфекцией COVID-19 [31].

Если это возможно, следует предоставлять помощь пациентам онлайн (например, телемедицина), что по понятным причинам, для эндоскопических отделений мало применимо. Если это заменяет амбулаторное посещение клиники, предпочтительнее использовать аудио- и видеопередачу, а также необходимо оформлять официальную документацию в медицинской карте пациента on-line.

Мытье рук с мылом и теплой водой (не менее 20 секунд) или использование спиртосодержащих средств для растирания рук до и после всех взаимодействий с пациентом, после контакта с потенциально инфекционными источниками, а также до и после ношения халата должны выполняться персоналом подразделения при всех эндоскопических исследованиях ЖКТ. Мобильные телефоны, ручки, компьютерные рабочие станции и медицинское оборудование не должны использоваться совместно. Медперсонал отделения эндоскопии не должен носить ювелирных изделий (часы, кольца, браслеты).



Рис.3. Одноразовая шапочка для волос



Рис. 4. Лицевой щиток (экран)

Мероприятия по профилактике распространения инфекции COVID-19, осуществляемые перед проведением эндоскопии

Стратификацию пациентов по риску возможной инфекции COVID-19 следует проводить за 1 день до эндоскопии ЖКТ (желательно по телефону), а затем еще раз в день эндоскопии [14,32,33] путем опроса о симптомах и контактах, а также с помощью тестов на вирусную инфекцию или иммунитет.

Было бы рационально, чтобы все пациенты априори считались подверженными высокому риску заражения COVID-19, и, соответственно, должны приниматься надлежащие меры для защиты медицинских работников [9].

На различных этапах пандемии COVID-19, исходя из эпидемиологических факторов, тестирования и потенциального иммунитета, может быть возможна стратификация риска для пациентов, переводящая пациентов из группы высокого риска в группу низкого риска.

Во время обследования пациента в день эндоскопии рекомендуется использование хирургических масок как для медицинского работника, так и для пациента, и рекомендуется расстояние не менее 1-2 метров, а также использование физического барьера, такого как стекло или щит, если это возможно. Перед входом в отделение эндоскопии ЖКТ необходимо измерять температуру у всех пациентов.

Родственники и опекуны не должны иметь доступа к отделению эндоскопии ЖКТ. Если это требуется в исключительных случаях, они должны пройти такую же оценку риска, что и пациент.

Для пациентов, относящихся к группе высокого риска COVID-19, следует организовать отдельные зоны пребывания до и после эндоскопии желудочно-кишечного тракта.

Все пациенты, входящие в отделение эндоскопии



Рис. 5. Алгоритм принятия решения о проведении эндоскопических процедур ЖКТ в условиях пандемии COVID-19. GI, желудочно-кишечный тракт; СИЗ, средства индивидуальной защиты [9].

желудочно-кишечного тракта, должны носить средства защиты органов дыхания (лицевую маску).

Управление внутрипроцедурными рисками

В нынешней ситуации в большинстве стран эндоскопическое обследование должен проводить только обученный эндоскопический персонал, использующий полный набор средств индивидуальной защиты. С учётом текущей эпидемиологической обстановки, программы обучения эндоскопистов следует скорректировать, также следует развивать использование электронного дистанционного обучения специалистов.

В зависимости от степени риска пациента СИЗ должны включать перчатки, шапочку для волос, защитные очки (очки или маску), водонепроницаемые халаты, бахилы и средства защиты органов дыхания. Респираторные маски с высокой степенью фильтрации (FFP2 / 3) и бахилы следует использовать в случаях высокого риска или инфицированных [14,23,26]

Надевание и снятие СИЗ должно выполняться в соответствии с рекомендациями Центра по контролю заболеваемости США (CDC) [34]. В ситуациях ограниченной доступности масок и средств защиты органов дыхания полезной альтернативой является лицевой щиток (экран).

Лицевой щиток (экран) особенно эффективен при его применении в сочетании с масками типа FFP2 и FFP3. Лицевой экран снижает на 23 % количество аэрозоля, попадающего на маску, так как при вдохе большая часть аэрозоля, огибающей лицевой щиток, оседает на нём. В ситуации, когда больной

кашляет или чихает кому-либо в лицо, лицевой щиток снижает вероятность инфицирования на 96 %, поскольку экран останавливает 68 % даже мелкого аэрозоля около 3 микрон. [35].

Допустимая длительность использования масок или других средств защиты органов дыхания – до 4 часов.

Хотя разные эндоскопические процедуры желудочно-кишечного тракта могут иметь разные уровни риска, для простоты и безопасности ESGE рекомендует одни и те же меры индивидуальной защиты для всех процедур, как эндоскопии верхних, так и нижних отделов желудочно-кишечного тракта [26,36,37].

По возможности, у пациентов, относящихся к группе высокого риска или заведомо положительных на вирус COVID-19, эндоскопию ЖКТ следует проводить только по медицинским показаниям и, если возможно, в комнате с отрицательным давлением. Эндоскопию должен выполнять опытный медицинский персонал [31]. Если единственные помещения с отрицательным давлением расположены за пределами отделения эндоскопии, необходимо убедиться, что эти помещения должным образом оборудованы для выполнения любой процедуры эндоскопии ЖКТ. Если помещения с отрицательным давлением недоступны, эндоскопию следует проводить в специальном помещении с соответствующей вентиляцией. Следует использовать также все остальные вышеупомянутые защитные меры и учитывать соотношение риска отложенной эндоскопии по сравнению с риском заражения COVID-19.

Пациентам отделений интенсивной терапии (ОИТ) эндоскопия ЖКТ должна выполняться у постели больного.

Профилактика после проведения процедуры

Рекомендуется рассмотреть возможность связи с пациентами через 7 и 14 дней после процедуры, чтобы узнать о возможно установленном диагнозе COVID-19 или течении COVID-19 инфекции.

Загрязненные отходы и эндоскопические устройства после обследования пациентов с высоким риском инфекции COVID-19, а также подозрительных на развитие этого заболевания или с подтвержденным COVID-19, следует утилизировать в соответствии с местными правилами утилизации как отходы высокого риска.

Сроки проведения гастроинтестинальной эндоскопии в условиях пандемии COVID-19 в соответствии с медицинскими показаниями

Настоятельно рекомендуется, чтобы отделения эндоскопии желудочно-кишечного тракта должны рассмотреть возможность переноса на более позднее время плановых эндоскопических процедур, исходя из наличия местных кадровых ресурсов и местной политики, которая может зависеть от региональных и национальных правил и положений по пандемии.

Список показаний к эндоскопическим процедурам в соответствии с рекомендациями по изменению расписания и приоритетом

Абсолютные показания для проведения процедур эндоскопии ЖКТ

- Острое кровотечение из верхних или нижних отделов ЖКТ с нестабильностью гемодинамики
- Капсульная эндоскопия или энтероскопия при остром кровотечении
- Анемия с гемодинамической нестабильностью
- Инородное тело в пищеводе или инородное тело с высоким риском в желудке
- Механическая желтуха
- Острый восходящий холангит

Эндоскопические обследования ЖКТ, которые можно отложить до 12 недель (манипуляции с низким приоритетом)

- 1) Наблюдение за такими состояниями, как:
 - Пищевод Барретта без дисплазии или с дисплазией низкой степени, или после эндоскопического лечения
 - Атрофический гастрит или кишечная метапла-

зия

- Воспалительные заболевания кишечника
 - Первичный склерозирующий холангит
- 2) Состояния после эндоскопической резекции (включая проведение немедленной эндоскопии после резекции), хирургическая резекция рака или наблюдение после полипэктомии
 - 3) Диагностика или наблюдение при синдроме Линча (наследственная неполипозная колоректальная карцинома) и других наследственных синдромах
 - 4) Диагностика симптомов, подобных синдрому раздраженного кишечника
 - 5) Диагностика рефлюксной болезни, функциональной диспепсии (при отсутствии симптомов тревоги)
 - 6) Скрининг пациентов с высоким риском рака пищевода, рака желудка, рака толстой кишки (первичная скрининговая эндоскопия) или рака поджелудочной железы
 - 7) Процедуры бариатрической эндоскопии желудочно-кишечного тракта (например, установка внутрижелудочного баллона, проведение эндоскопической рукавной гастропластики)

Каждая эндоскопическая манипуляция на органах желудочно-кишечного тракта требует индивидуальной оценки, основанной на её медицинской необходимости (Рис. 5). В общем, следует придерживаться правила, что лечебные эндоскопические манипуляции или те, которые влияют на прогноз, например, которые связаны с раком, или у тех пациентов, которые имеют серьезные симптомы, должны быть оценены как «высокоприоритетные», и должны, как правило, выполняться немедленно. Если состояние больного позволяет, их также можно отложить на срок до 12 недель. Все остальные «низкоприоритетные» вмешательства, как правило, могут быть отложены на срок более 12 недель, при индивидуальной оценке пользы и риска для больного.

Приоритетные процедуры эндоскопии

- Эндоскопическое лечение дисплазии высокой степени или раннего рака слизистой оболочки пищевода, желудка или крупных полипов толстой кишки с высоким риском инвазии подслизистой оболочки
- Стентирование злокачественной стриктуры
- Введение питательного зонда методом чрескожной эндоскопической гастростомии или методом чрескожной эндоскопической еюностомии
- Свищ верхнего отдела ЖКТ
- Дисфагия или диспепсия с симптомами тревоги
- Кровотечение из верхних отделов ЖКТ без гемодинамической нестабильности
- Ректальное кровотечение
- Колоноскопия для выявления мелены после

отрицательной эндоскопии верхних отделов ЖКТ

- Тяжелая анемия без гемодинамической нестабильности
- Взятие биоптатов, необходимое для начала системной терапии или операции
- Колоноскопия в рамках организованной программы скрининга, кал на скрытую кровь при колоректальной карциноме
- Инородное тело в желудке с низким риском
- Доброкачественная стриктура, требующая дилатации / стентирования
- Рентгенологические признаки опухоли
- Взятие с помощью эндоскопического УЗИ биопсии из лимфатических узлов
- Панкреатит, связанный с желчнокаменной болезнью
- Опухоль или стриктура поджелудочной железы
- Эндоскопическое расширение стриктуры желчных путей
- Замена панкреатико-билиарного стента при несрочных показаниях
- Некрэктомия

Низкоприоритетные процедуры эндоскопии

- Эндоскопическое лечение дисплазии пищевода или желудка низкой степени злокачественности
- Дуоденальный полип
- Ампулэктомия Фатерова соска
- Эндоскопическое лигирование варикозных узлов пищевода в не экстренных случаях
- Железодефицитная анемия
- Киста поджелудочной железы (в зависимости от степени риска)
- Стриктура желчных путей при отсутствии ургентности (холангита, желтухи и т.д.)
- Биопсия подслизистого поражения с помощью эндоУЗИ
- Ахалазия пищевода (пероральная эндоскопическая миотомия, баллонная дилатация)
- Положительный анализ кала на скрытую кровь или фекальный иммунохимический тест вне организованной региональной или национальной программы скрининга

Литература

1. Colin J Rees, Matt D Rutter, Linda Sharpe et al. COVID-19 as a barrier to attending for gastrointestinal endoscopy: weighing up the risks. *The Lancet*, Volume 5, Issue 11, P. 960-962, November 01, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30268-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30268-5)
2. Hayee B, Thonfeeq M, Rees CJ, Penman I, East J. Safely restarting GI endoscopy in the era of COVID-19. *Gut*. 2020; (published online June 5.) <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321688>
3. <https://scienceblog.cancerresearchuk.org/2020/06/01/impact-of-coronavirus-on-cancer-services-revealed-over-2-million-people-waiting-for-screening-tests-and-treatments>
4. <https://scienceblog.cancerresearchuk.org/2020/04/21/how-coronavirus-is-impacting-cancer-services-in-the-uk/>
5. Lai A, Pasea L, Banerjee A et al. Estimating excess mortality in people with cancer and multimorbidity in the COVID-19 emergency. *medRxiv*. 2020; (published online June 1.) (preprint) <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.34254.82242>

RG.2.2.34254.82242

6. Maringe C, Spicer J, Morris M et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 1023-1034
7. Lai TKL, Leung K, Guo C-G, Tsui WWM, Wu JT, Leung WK. Impacts of COVID-19 pandemic on gastrointestinal endoscopy volume and diagnosis of gastric and colorectal cancers: a population-based study. *Gastroenterology*. 2020; (published online May 17.) <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.037>
8. <https://endoscpert.ru/dokumenty-i-priказы/vremennyye-rekomendatsii-fbun-mniim-im-gabricherskogo-i-rendo-verstyia-4-0-dlya-endoskopicheskikh-oid/>
9. https://www.esge.com/assets/downloads/pdfs/general/ESGE_ESGENA_Position_Statement_gastrointestinal_endoscopy_COVID_19_pandemic.pdf
10. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506
11. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020; doi:10.1053/j.gastro.2020.02.054
12. Tang Jw, Li Y, Eames I et al. Factors involved in the aerosol transmission of infection and control of ventilation in healthcare premises. *J Hosp Infect* 2006; 64: 100-114
13. Parodi SM, Liu VX. From Containment to Mitigation of COVID-19 in the US. *JAMA*; 2020; <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763187>
14. Repici A, Maselli R, Colombo M. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointestinal Endoscopy*; 2020; [https://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(20\)30245-5/abstract](https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(20)30245-5/abstract)
15. Lai RN, Wong SH, Sanchez-Luna SA et al. Overview of guidance for endoscopy during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; doi:10.1111/jgh.15053
16. Sultan S, Lim JK, Altayar O. AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic. *Gastroenterology*; 2020; [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30458-3/abstract](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30458-3/abstract)
17. JOINT GASTROENTEROLOGY SOCIETY MESSAGE: COVID-19 Use of Personal Protective Equipment in GI Endoscopy. <https://www.asge.org/home/advanced-education-training/covid-19-asge-updates-for-members/joint-gastroenterology-society-message-covid-19-use-of-personal-protective-equipment-in-gi-endoscopy>
18. Endoscopy activity and COVID-19: BSG and JAG guidance – update 03.04.20. The British Society of Gastroenterology; 2020; <https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/endoscopy-activity-and-covid-19-bsg-and-jag-guidance/>
19. Xiao F, Tang M, Zheng X et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055
20. Kanne JP. Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. *Radiology* 2020; 295: 16-17 doi:10.1148/radiol.2020200241
21. Song Y, Liu P, Shi XL. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*; 2020; <https://gut.bmj.com/content/early/2020/03/16/gutjnl-2020-320891>
22. Hamming I, Timens W, Bultuis MLC. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631-637
23. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings. European Centre for Disease Prevention and Control; 2020; <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infection-prevention-and-control-and-preparedness-covid-19-healthcare-settings>
24. Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings>
25. Zhang Y, Zhang X, Liu L et al. Suggestions for infection prevention and control in digestive endoscopy during current 2019-nCoV pneumonia outbreak in Wuhan, Hubei province, China. *Endoscopy* 2020; 52: 312-314
26. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)
27. Cloth masks and mask sterilisation as options in case of shortage of surgical masks and respirators. European Centre for Disease Prevention and Control; 2020; <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/cloth-masks-sterilisation-options-shortage-surgical-masks-respirators>
28. Beilenboff U, Biering H, Blum R et al. Reprocessing of flexible endoscopes and endoscopic accessories used in gastrointestinal endoscopy: Position Statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology Nurses and Associates (ESGENA) – Update 2018. *Endoscopy* 2018; 50: 12051234
29. By dronepicr - Corona Face mask FFP2, CC BY 2.0, <https://commons.>

wikimedia.org/w/index.php?curid=95902656

30. By dronepicr - Corona Face mask FFP3, CC BY 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=95752756>

31. Calderwood AH, Day LW, Muthusamy VR. ASGE Quality Assurance in Endoscopy Committee. et al. ASGE guideline for infection control during GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1167-1179

32. Recomendaciones de la SEED: Protección en Unidades de Endoscopia frente al COVID-19. https://wseed.es/images/site/guia_clinica/2020/RecomendacionesSEED_ProteccionUnidadesEndoscopia_Corona-virus.pdf

33. Epidémie de COVID-19: recommandations en endoscopie digestive. SFED; 2020: <https://www.sfed.org/professionnels/actualites-pro/epi-de-mie-de-covid-19-recommandations-en-endoscopie-digestive>

34. CDC sequence for putting on personal protective equipment (PPE). <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/ppe/ppe-sequence.pdf>

35. Raymond J. Roberge. Face shields for infection control: A review // *Journal of occupational and environmental hygiene*. 2016. Vol. 13, вып. 4. P. 235-242. ISSN 1545-9624. doi:10.1080/15459624.2015.1095302

36. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.. *New England Journal of Medicine* 2020; doi:10.1056/NEJMc2004973

37. Brewster DJ, Chrimes NC, DoTB et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust*; Published online: 16 March 2020.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и старческой астенией: соотношения риска и пользы.

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

Anticoagulant therapy among patients with atrial fibrillation and senile asthenia: risk-benefit ratios

J.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova

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

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, старческая астения, оральные антикоагулянты

Резюме

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и старческой астенией: соотношения риска и пользы.

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

Старение является важным фактором риска для возникновения фибрилляции предсердий. Ее распространенность возрастает с 0,1% у людей в возрасте до 55 лет до 9% у тех, кто старше 80 лет. При этом в 4-5 раз повышается риск возникновения эмболического инсульта за каждое десятилетие старения. Антикоагулянтная терапия является основой для предотвращения эмболических событий, но в то же время повышает риск больших кровотечений в пожилом возрасте.

В статье рассмотрены основные моменты назначения пероральной антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами и антагонистами витамина К у больных со старческой астенией и фибрилляцией предсердий. У пациентов в возрасте 75 лет и старше рандомизирован-

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

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

Турна Эльвира Юсуфовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, 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

Килесса Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, 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: kilessavv@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, 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

ные исследования показали, что новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан) так же эффективны, как варфарин в профилактике инсультов и тромбозов, а в некоторых случаях превосходят его, обладая лучшим профилем безопасности, последовательно снижая частоту больших кровотечений. Для эффективного и безопасного назначения пероральной антикоагулянтной терапии у пожилых хрупких пациентов, должно быть проведено всестороннее клиническое и гериатрическое обследование необходимое для определения всех рисков и пользы с оценкой риска возникновения инсульта и кровотечений, базовой функции почек, когнитивного статуса, мобильности и риска падения, состояния питания и продолжительность жизни.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, старческая астения, оральные антикоагулянты

Abstract

Anticoagulant therapy among patients with atrial fibrillation and senile asthenia: risk-benefit ratios

J.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova

Aging is an important risk factor for the occurrence of atrial fibrillation. Its prevalence increases from 0.1% among people under 55 up to 9% among people over 80 years old. At the same time, the risk of embolic stroke for each decade of aging increases by a factor of 4-5 times. Anticoagulant therapy is the basis for preventing embolic events, but at the same time increases the risk of large bleeding late in life. The article examines the main points of prescribing oral anticoagulant therapy by direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists among patients with senile asthenia and atrial fibrillation. Among patients aged 75 and older, randomized studies have shown that new oral anticoagulants (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban) are as effective as warfarin in the prevention of strokes and thromboembolism, and in some cases surpass it, having better safety profile, reducing the consistent frequency of large bleeding. For effective and safe prescribing of oral anticoagulant therapy for elderly frail patients, a comprehensive clinical and geriatric examination should be conducted to determine all risks and benefits with an assessment of the risk of stroke and bleeding, underlying kidney function, cognitive status, mobility and risk of falling, diet and life expectancy.

Key words: atrial fibrillation, senile asthenia, oral anticoagulants.

Старение является одним из основным факторов риска развития сердечно – сосудистых заболеваний. Из-за увеличения продолжительности жизни и снижения фертильности доля гериатрического населения быстро увеличивается во всем мире. Прогнозируемая численность населения старше трудоспособного возраста в Российской Федерации к 2024 году увеличится до 40,8 млн. человек (27,6%), а к 2030 году – до 43,7 млн. человек. Лица старшего поколения будут составлять более 29% населения страны [16].

В некоторых случаях, в течение процесса старения, человек становится ослабленным, теряет аппетит, что приводит к снижению массы тела и требует помощи для обеспечения своих потребностей. Это – неблагоприятный вариант старения, который называется «синдром старческой астении» и характеризуется возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо – и экзогенных факторов – и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [1]. К данной категории, по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения, относятся люди в возрасте 75-89 лет.

Возраст является одним из значимых факторов риска развития фибрилляции предсердий (ФП) у людей пожилого и старческого возраста. Ее распространенность возрастает с 0,1% у людей в возрасте до 55 лет до 9% у тех, кто старше 80 лет [2, 20].

Согласно международным и национальным клиническим рекомендациям для лечения ФП с высоким риском эмболии используются антикоагулянтные препараты, включающие прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) и антагонисты витамина К (АВК) [2, 20]. Но при назначении терапии пациентам 75 лет и старше, врачи часто сталкиваются с фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями изменения лекарственного ответа в старшем возрасте, которые усугубляются другими проблемами, включая **мультиморбидность**, что может изменить не только показания к терапии, но и дозировку препарата, его профиль безопасности. Следовательно, понимание того, следует ли назначать лекарственный препарат, а также индивидуальный подход к каждому пациенту имеет решающее значение в лечении таких пациентов.

Факторы риска назначения пероральной антикоагулянтной терапии в старческом возрасте

Несмотря на современные рекомендации [2, 20], согласно которым антикоагулянтная терапия при ФП назначается на основании расчета индивидуального риска кардиоэмболии, независимо от состояния здоровья, в реальной клинической практике учет индивидуальных характеристик гериатрических пациентов может сильно повлиять на решение врача. Среди основных причин недостаточного назначения антикоагулянтов у пожилых пациентов учитывается высокий риск возрастных и связанных с падением кровотечений, трудности мониторинга терапии у больных, принимающих АВК, когнитивные нарушения, ожидаемая продолжительность жизни [3].

Для решения вопроса о начале терапии пероральными антикоагулянтами у данных пациентов рекомендуется использовать следующий подход [4] (Табл. 1)

Наиболее частой причиной недостаточного назначения антикоагулянтов людям со старческой астенией, как указывалось ранее, является возрастной высокий риск кровотечения. По данным литературы, риск серьезных кровотечений увеличивается в три раза у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, в возрасте ≥ 85 лет по сравнению с пациентами < 60 лет [5]. При этом многие рекомендуемые шкалы для оценки риска кровотечений, в том числе, широко используемая шкала HAS-BLED, не являются оптимальными и точными для пожилых людей [6], поэтому сложно прогнозировать частоту возникновения больших кровотечений. При этом риск кардиоэмболий у пациентов 75 лет и старше составляет 2 балла (уровень рекомендаций IA), что требует обязательного назначения антикоагулянтов [2, 20].

В то же время есть данные о том, что грамотно назначенная терапия с тщательным контролем всех факторов риска, приводит к снижению частоты кровотечений у пожилых пациентов даже при приеме АВК [7].

Также необходимо учитывать, что у пациентов в возрасте старше 75 лет возрастает частота встречаемости падений, что приводит к повышению инвалидности и увеличению риска кровотечений, что ограничивает врачей в назначении антикоагулянтов. Данным пациентам рекомендуется провести исследование «Краткая батарея тестов физического функционирования» для индивидуального решения данного вопроса [1]. При этом по данным метаанализов, частота падений должна быть не ме-

нее 300 раз в год, чтобы риск кровотечений превысил пользу от приема препаратов [8]. В связи с этим, склонность к падениям не является абсолютным противопоказанием для назначения данной группы лекарственных средств.

У части пожилых пациентов, имеющих в анамнезе фибрилляцию предсердий, с возрастом начинает развиваться деменция. При проведении большинства исследований по эффективности антикоагулянтной терапии при ФП, в них не включались пациенты с тяжелыми нарушениями когнитивных функций. В недавнем ретроспективном когортном исследовании у 2572 пациентов, среди которых 73% были в возрасте старше 75 лет, исследовали эффективность варфарина у пожилых пациентов с клапанной ФП и деменцией. Пациенты принимали ранее варфарин не менее 6 месяцев до постановки диагноза деменции, а в дальнейшем прием варфарина продолжили только 16% из них, что привело к значительному увеличению частоты встречаемости инсультов и смертности, без статистически значимого риска серьезных кровотечений [9]. С учетом данных исследований, пациентам с легкими и умеренными когнитивными нарушениями рекомендуется продолжить дальнейший прием препаратов, а при тяжелых расстройствах прием может быть продолжен только при строгом контроле родственников или персонала.

В некоторых случаях недостаточное назначение антикоагулянтов пожилым больным с ФП связывают с врачебной инерцией. Однако, по данным проспективного обсервационного исследования у пожилых пациентов в 16% случаях были отмечены абсолютные противопоказания к назначению ПОАК и АВК. При этом же у пациентов, выписанных, после прохождения лечения в гериатрическом отделении, данные препараты не были назначены в 24% случаев, что вероятно было связано с коморбидной патологией, и достоверно не отличалось от ранее полученных результатов [10,11].

В решении вопроса риска/пользы назначения антикоагулянтной терапии также учитывается предполагаемая продолжительность жизни. В данном случае рекомендуется брать в расчет не только возраст, но и общее состояние организма, результаты обследований, коморбидность, а также данные различных индексов и таблиц продолжительности жизни [1,12].

Даже продолжительность жизни в течение 6 месяцев достаточна для того, чтобы оправдать назначения антикоагулянтной терапии.

Табл. 1

Использование антикоагулянтной терапии ФП при старческой астении

Крепкие пациенты, с полной автономностью	ПОАК рекомендуются
Преастения или астения с сохраненной автономностью	ПОАК следует рассмотреть
Тяжелая коморбидность и/или утрата автономности.	Низкая ожидаемая общая клиническая польза от ПОАК/ ПОАК не назначать

Дозировка и профиль безопасности пероральных антикоагулянтов

Различные метаанализы клинических рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов в возрасте 75 лет и старше показали, что в лечении фибрилляции предсердий ПОАК также эффективны, как и АВК. Но при этом были выявлены различия в частоте встречаемости кровотечений (таблица 2)

Апиксабан и эдоксабан продемонстрировали меньшую частоту больших кровотечений по сравнению с варфарином. Аналогичную динамику показали ривароксабан и дабигатран в дозе 110 мг. Также апиксабан и дабигатран реже вызывали внутричерепные кровотечения по сравнению с АВК. Но при этом дабигатран вызывает больше желудочно-кишечных кровотечений. Согласно рекомендациям, у пациентов старше 75 лет рекомендуется начинать лечения с апиксабана 5 мг 2 раза в день, препаратами второго ряда можно использовать ривароксабан 20 мг 1 раз в день, дабигатран 110 мг 2 раза в день или эдоксабан 60 мг 1 раз в день [13]. По данным FORTA, с учетом соотношения эффективности и безопасности препарата, только апиксабан был включен в класс А, так как показал свое превосходство в каждой конечной точке [14].

Назначения ПОАК и АВК при ФП и коморбидной патологии

При назначении антикоагулянтной терапии необходимо учитывать высокую частоту встречаемости коморбидной патологии в возрасте 75 лет и старше, что необходимо учитывать при выборе препаратов и их дозировке.

При хронической почечной недостаточности (ХПН), которая является фактором риска инсульта и системной эмболии, у пациентов с ФП была доказана эффективность АВК при клиренсе креатинина

(КлКр) 15-49 мл/мин. У пациентов КлКр < 30 мл/мин требуется назначение меньших доз варфарина: при КлКр более 60 мл/мин средняя суточная доза варфарина составляет 4,6-5,0 мг, при КлКр 30-50 мл/мин-4,0-4,6 мг, при КлКр менее 30 мл/мин -3,5-4,4 мг. При легкой и умеренной ХПН необходимо отдавать предпочтения ПОАК, так как они снижают риск больших кровотечений. При клиренсе креатинина 30-49 мл/мин рекомендуется использовать апиксабан. Он более эффективен, чем варфарин, в профилактике инсульта/системной эмболии и летального исхода независимо от наличия дисфункции почек. Рекомендуемая доза препарата 5 мг 2 раза в сутки. Согласно действующей обновленной инструкции, снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки показано при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови более 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл). С учетом фармакокинетических свойств (80% выводится через почки) дабигатран не относится к препаратам выбора первого ряда. Он разрешен к использованию при клиренсе креатинина не ниже 30 мл/мин. Рекомендуемые дозы 110 мг 2 раза в день при КлКр 30-50 мл/мин при ФП. При назначении ривароксабана для пациентов с нарушением функции почек (КлКр 49-30 мл/мин) следует уменьшить дозу до 15 мг один раз в день, а при лечении пациентов с КлКр 29-15 мл/мин – соблюдать осторожность, поскольку они подвержены повышенному риску, как кровотечения, так и тромбообразования. У пациентов со старческой астенией и тяжелой ХПН (КлКр ниже 15 мл/мин) или на диализе использование оральных антикоагулянтов не рекомендуется [1, 15].

Пациенты со старческой астенией часто страдают недостатком массы тела. По данным немногочисленных исследований, рекомендуется использовать стандартные дозы ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки, а дозы эдоксабана, апиксабана, дабигатра-

Табл. 2

Частота кровотечений на терапии ПОАК и АВК у пациентов с ФП > 75 лет

	Варфарин	Дабигатран 150мг	Дабигатран 110мг	Варфарин	Ривароксабан	Варфарин	Апиксабан	Варфарин	Эдоксабан 60мг
	n = 6022	n = 6076	n = 6015	n = 7133	n = 7131	n = 9081	n = 9120	n = 7012	n = 7012
	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год	% в год
Большие кровотечения	3,36	3,11	2,71	3,4	3,6	3,09	2,13	3,43	2,75
Внутричерепные кровотечения	0,74	0,30	0,23	0,7	0,5	0,80	0,33	0,85	0,39
Желудочно-кишечные кровотечения	1,02	1,51	1,12	2,2	3,2	0,86	0,76	1,23	0,82

на уменьшить до 30 мг/сут, 2,5 мг 2 раза в сутки и 110 мг 2 раза в сутки соответственно.

При легкой степени печеночной недостаточности предпочтение отдается таким ПОАК, как дабигатран и эдоксабан в стандартных дозировках, так как они не участвуют в метаболизме через цитохром P450. Умеренная и тяжелая печеночная недостаточность (Child-Pugh B или C) является противопоказанием к назначению АВК и ПОАК.

При сочетании ФП с онкологической патологией рекомендуется использовать ПОАК из-за их предсказуемости действия и фиксированных доз. Следует проявлять осторожность при опухолях желудочно-кишечного тракта из-за повышенного геморрагического риска. Также необходимо учитывать взаимодействия с противоопухолевыми препаратами в каждом индивидуальном случае. При неблагоприятном прогнозе, когда предположительная продолжительность жизни менее 6 месяцев и отсутствует высокий тромбозмболический риск рекомендуется прекратить использование антикоагулянтов. [1].

Таким образом, выбор антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и старческой астенией требует индивидуального подхода с учетом клинических и гериатрических критериев. Предпочтение отдается назначению ПОАК, учитывая их соответствие варфарину в профилактике инсультов и тромбозмболий и имеющих в большинстве случаев, более низкие риски кровотечений.

Литература

1. О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, Н.К. Рунихина и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017; (7):7-86.
3. Schnabel R. B., Yin X., Gona P., Larson M. G., Beiser A. S., McManus D. D. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015; 386(9989): 154-162.
4. Mario Bo 1, Niccolò Marchionni. Practical use of Direct Oral Anti Coagulants (DOACs) in the older persons with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med*. 2020 Jan;71:32-38.
5. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Aijian RA, ten Berg J, Cattaneo M, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European 33 Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3238-49.
6. Granziera S, Bertozzi G, Pengo V, Marigo L, Denas G, Petruzzellis F, et al. To treat or not to treat very elderly naïve patients with atrial fibrillation with vitamin K antagonists (VKA): results from the VENPAF cohort. *Intern Emerg Med*. 2015 Oct;10(7):795-804.
7. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G, et al. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation*. 2011 Aug 16;124(7):824-9.
8. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999 Apr 12;159(7):677-85.
9. Orkaby AR, Ozonoff A, Reisman JJ, Miller DR, Zhao S, Rose AJ. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Feb;65(2):249-56.
10. Bo M, Li Puma F, Badinella Martini M, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, et al. Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical in-patients with atrial fibrillation: a prospective observational study. *Int J Cardiol*. 2015;187:123-5.

11. Bo M, Sciarillo I, Maggiani G, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, et al. Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical inpatients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Jan 28;Epub ahead of print.
12. Прищепова, А. О. Статистическое исследование индекса человеческого развития / А. О. Прищепова. — Текст: непосредственный // Вопросы экономики и управления. — 2016. — № 3.1 (5.1). — С. 114-117
13. A. John Camm, Y.H. Gregory Lip, Raffaele De Caterina et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal* (2012) 33, 2719-2747
14. Kuhn-Thiel, A.M., Weiß, C., Webling, M. et al. Consensus Validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging* 31, 131-140 (2014).
15. А.Г. Обрезан, А.Ю. Земченков Хроническая болезнь почек как основа повышенного риска развития геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: место пероральных антикоагулянтов. *Кардиология*. 2018;58(4):60-70.
16. <https://mintrud.gov.ru/social/270>
17. https://scardia.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf

Повышение эффективности ортопедического лечения больных с полным отсутствием зубов при выраженной атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти

Г.Ю. Выселко, О.Л. Ирза, О.А. Непрелюк, К.Г. Кушнир

Improving the effectiveness of orthopedic treatment of patients with complete absence of teeth with severe atrophy of the alveolar process of the lower jaw.

G.U. Vyselko, O.L. Irza, O.A. Neprelyuk, K.G. Kushnir

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

Ключевые слова: нижняя челюсть, адаптация, полные съемные пластиночные протезы.

Резюме:

Повышение эффективности ортопедического лечения больных с полным отсутствием зубов при выраженной атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти.

Г.Ю. Выселко, О.Л. Ирза, О.А. Непрелюк, К.Г. Кушнир

В нашем исследовании с целью достижения лучшей адаптации к полным съемным пластиночным протезам при лечении больных с полным отсутствием зубов на нижней челюсти, осложненным выраженной атрофией альвеолярного отростка, мы применили сочетание методики объемного моделирования базиса съемного протеза (по Танрыкулиеву) с методикой постановки искусственных зубов по Герберу. После чего мы смогли провести анализ и доказать эффективность нашего метода лечения пациентов с полным отсутствием зубов на нижней челюсти осложненной выраженной атрофией альвеолярного отростка. В нашем исследовании приняло участие 47 пациентов из которых мы создали 2 группы: Первая группа контрольная, в нее входило 24 человека, ей проводилось лечение по стандартному методу лечения при полном отсутствии зубов на нижней челюсти; В состав второй группы входило 23 человека, ей проводилось лечение по нашему усовершенствованному методу лечения.

Оценивание результатов работы проводилось на основании двух основных фактор: субъективные ощущения больных и подвижность протеза. В первую очередь мы обращали внимание на подвижность изготовленного съемного протеза при проведении функциональных проб, без применения вспомогательных методов фиксации.

Выселко Григорий Юрьевич – студент стоматологического факультета ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Контактная информация: e-mail: vyselko3@gmail.com

Ирза Оксана Леонтьевна – к.мед.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Контактная информация: e-mail: oksanastomat@yandex.ru

Непрелюк Ольга Анатольевна Леонтьевна – к.мед.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Контактная информация: e-mail: oneprelyuk@mail.ru

Кушнир Кирилл Григорьевич – к.мед.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Контактная информация: e-mail: kirill.kushnir.1976@mail.ru

Анализ данных полученный от двух групп исследуемых позволяет сделать заключение о достижении хороших показателей адаптации при комбинированной методике лечения и достижении адаптации к съемным протезам в более ранние сроки (до 21 дня) относительно стандартным методикам лечения пациентов с беззубой нижней челюстью. В результате чего данную методику можно рекомендовать для дальнейшего практического применения в ортопедической стоматологии.

Ключевые слова: нижняя челюсть, адаптация, полные съемные пластиночные протезы.

Abstract

Improving the effectiveness of orthopedic treatment of patients with complete absence of teeth with severe atrophy of the alveolar process of the lower jaw.

G.U. Vyselko, O.L. Irza, O.A. Neprelyuk, K.G. Kushnir

In our study, in order to achieve better adaptation to complete removable laminar dentures in the treatment of patients with a complete absence of teeth in the lower jaw complicated by severe atrophy of the alveolar ridge, we used a combination of volumetric modeling of the basis of a removable denture (according to Tanrykuliev) with the technique of setting artificial teeth according to Gerber. After that, we were able to analyze and prove the effectiveness of our method of treating patients with a complete absence of teeth in the lower jaw complicated by severe atrophy of the alveolar process. 47 patients took part in our study, of which we created 2 groups: The first group was a control group, it consisted of 24 people, it was treated according to the standard method of treatment with complete absence of teeth in the lower jaw; The second group consisted of 23 people, it was treated according to our improved method of treatment.

Assessment of the results of the work was carried out on the basis of two main factors: subjective sensations of patients and the mobility of the prosthesis. First of all, we paid attention to the mobility of the manufactured removable prosthesis during functional tests, without the use of auxiliary fixation methods.

Analysis of the data obtained from two groups of researchers allows us to conclude that good adaptation indicators are achieved with a combined treatment technique and that adaptation to removable prostheses is achieved earlier (up to 21 days) with respect to standard treatment methods for patients with toothless lower jaw. As a result, this technique can be recommended for further practical use in orthopedic dentistry.

Key words: lower jaw, adaptation, complete removable laminar dentures.

Н а сегодняшний день лечение пациентов с полным отсутствием зубов у пациентов с полным отсутствием зубов возможно при помощи дентальной имплантации или путем протезирования с применением полных съемных пластиночных протезов. На фоне значительного прогресса в развитии дентальной имплантации, далеко не всем пациентам возможно ее применение, поэтому традиционное протезирование полными съемными пластиночными протезами при полном отсутствии зубов по-прежнему остается довольно распространенным методом [1,2,4,7].

Несмотря на множество работ, посвященным изучению вопросов, связанных с полной потерей зубов и внедрению разработок в клиническую практику, данный вид протезирования является до сих пор наиболее сложным. В силу особенностей анатомического строения и функциональных особенностей, сложных клинических условий при значительной атрофии альвеолярного отростка беззубой нижней челюсти и ряда других факторов резко ухудшаются условия для стабилизации полного съемного пластиночного протеза, изготовленного традиционными методами. [1-4,7,9,10].

Для достижения стабильного положения полных

съемных протезов требуется воссоздание окклюзии, которая будет предотвращать смещение базиса протеза во время воздействующих на него нагрузок. Правильная постановка искусственных зубов – один из важнейших факторов для достижения стабилизации полных съемных пластиночных протезов и нормализации распределения нагрузки на протезное ложе. [5,6,8].

Цель исследования

Изучить влияние на процесс адаптации ортопедических больных с полным отсутствием зубов на нижней челюсти комплексного метода лечения полными съемными пластиночными протезами с объемным базисом и постановкой искусственных зубов по Герберу.

Материал и методы

Для проведения нашего исследования было обследовано 47 ортопедических больных с полным отсутствием зубов на нижней челюсти, осложненным равномерной выраженной атрофией альвеолярных отростков (2 тип беззубых челюстей по

Келлеру, слизистая оболочка -2 класс по Суппле), для лечения которых была применена методика протезирования полными съёмными пластиночными протезами. Пациенты были разделены на две группы: основная группа пациентов – 23 человека и контрольная – 24 человека.

Основной группе полные съёмные протезы зубного ряда были изготовлены по методике объёмного моделирования П.Т. Танрыкулиева (1975 г.). Данная методика предполагает проведение постановки искусственных зубов на жестком базисе, на которые в дальнейшем наносят силиконовую оттискную массу и проводят функциональное формирование губной, щечной и язычной поверхностей с базиса протеза. Таким образом поверхность базиса приобретает оптимальный рельеф, характерный данному больному в соответствии с формой соприкосновения мягких тканей, достигается оптимальный контакт поверхностей базиса с окружающими тканями, что способствует плотному удержанию протеза на ложе во время функционирования [10].

Реконструкцию зубных рядов в полных съёмных пластиночных протезах проводили по методике Гербера в среднеатомическом артикуляторе. Методика постановки искусственных зубов в полных съёмных протезах, предложенная Гербером, которая подразумевает применение зубов кондилообразной формы, при этом каждая пара зубов-антагонистов представляет собой минисегмент, в котором фиссура нижнего зуба представлена в виде выраженной жевательной канавки, а одноименный верхний моляр — выраженным нёбным бугром [8].

Контрольной группе пациентов съёмные протезы изготавливали по традиционной методике с постановкой искусственных зубов по Васильеву, которая подразумевает такое расположение бугров искусственных зубов по отношению к плоскости стекла, при котором образуются сагиттальная и трансверзальная окклюзионные кривые, обеспечивается воссоздание множественных контактов зубов-антагонистов [9].

Всем пациентам после наложения полных съёмных пластиночных протезов три дня подряд проводились осмотры и коррекции протезов вне зависимости от наличия или отсутствия жалоб. Для оценки адаптации к съёмным протезам и оценки состояния

слизистой оболочки протезного ложа мы использовали данные опроса и клинического осмотра через 7, 14 и 21 дней после наложения съёмных протезов. При клиническом внутриротовом осмотре оценивали состояние слизистой оболочки протезного ложа, ее болезненность при пальпации.

Результаты протезирования оценивали с учетом субъективных ощущений больных: состояние протезного ложа, стабилизации протеза, возможность больного употреблять с протезом различную пищу, восстановление внешнего вида и чистота речи больного.

О качестве стабилизации протеза мы судили по его смещению при специальных пробах. Эти пробы проводили при помощи большого и указательного пальцев, накладываемых на фронтальную группу зубов нижней челюсти – для проверки присасываемости нижнего полного протеза в позадиомолярной области. Плотность прилегания протеза к альвеолярному отростку проверяли нажимом правого большого пальца на левые моляры и большого левого – на правые моляры. Проверку сопротивления протеза смещению влево и вправо проводили большим и указательным пальцами правой руки при наложении их на жевательные поверхности в области премоляров. Захватив протез с вестибулярной поверхности правым большим пальцем и с язычной поверхности – указательным пальцем, выявляли степень его стабилизации и возможность смещения в передне-заднем направлении [10].

Оценку результатов протезирования проводили по трехбалльной системе: хорошо, удовлетворительно, неудовлетворительно. Хорошими считали протезы, которые при давлении на них не смещались и не вращались, сохраняли устойчивость при жевании и речи. Удовлетворительно – протезы с незначительной подвижностью при пальцевых пробах, устойчивы при функционировании. Неудовлетворительно – протезы с плохой стабилизацией.

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе через 7 дней после наложения полных съёмных пластиночных протезов опрос

Табл. 1

Оценка результатов протезирования полными съёмными пластиночными протезами в группах наблюдения

	Оценка результатов пальцевой пробы стабилизации протезов	Через 7 дней после протезирования	Через 14 дней после протезирования	Через 21 день после протезирования
Основная группа (23 человека)	хорошо	19 (82,6%)	20 (87%)	20 (87%)
	удовлетворительно	4 (17,4%)	3 (13%)	3 (13%)
	неудовлетворительно	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Контрольная группа (24 человека)	хорошо	5 (20,8%)	5 (20,8%)	5 (20,8%)
	удовлетворительно	6 (25%)	8 (33,3%)	10 (41,6%)
	неудовлетворительно	13 (54,1%)	11 (45,8%)	9 (37,5%)

больных показал следующие результаты: 11 пациентов из 23 предъявляли жалобы на болезненность при пользовании протезами, при этом 8 человек из указанных отмечали хорошую стабилизацию протезов; 3 человека оценили ее как удовлетворительную. При клиническом обследовании мы выявили хорошую стабилизацию полных съемных протезов на нижней челюсти у 19 человек, удовлетворительную – у 4 человек, неудовлетворительных результатов не выявлено.

При этом в контрольной группе из 24 человек – 18 пациентов жаловались на болезненность при пользовании протезами, из них 10 человек отмечали плохое удержание полных съемных протезов нижней челюсти при разговоре и приеме пищи. При клиническом обследовании: хорошие результаты были отмечены – у 5 пациентов, удовлетворительные – у 6, неудовлетворительные – 13 человек.

После обследования при выявлении необходимости мы проводили коррекцию полных съемных протезов, давали рекомендации по уходу за полостью рта и съемными протезами.

Через 14 дней в основной группе – только 3 больных испытывали дискомфорт при приеме пищи, при клиническом обследовании у них была выявлена удовлетворительная стабилизация протезов. В контрольной группе – 11 человек были по-прежнему не удовлетворены результатами лечения, выявлялась неудовлетворительная стабилизация протезов. При выявленной необходимости проводилась коррекция полных съемных пластиночных протезов. Хорошие результаты протезирования в основной группе были на 66,2% выше, чем в контрольной.

Спустя 21 день в основной группе все пациенты были удовлетворены результатом лечения и уже испытывали дискомфорт без съемных протезов, отмечали восстановление речи, возможность употребления различной пищи, что позволило нам судить о наступившей адаптации к съемным протезам. Клиническое обследование показало хорошую стабилизацию протезов у 20 человек, удовлетворительную – у 3 пациентов. В контрольной группе 9 пациентов испытывали дискомфорт и предъявляли жалобы на плохое удержание протезов при приеме пищи и разговоре, что составляло 37,5%. При клиническом обследовании и проведении пальцевой пробы на стабилизацию протезов было выявлено: хорошие результаты – у 5 человек, удовлетворительные – 10 человек, неудовлетворительные – 9 человек (данные пациенты нуждались в дальнейшем лечении и наблюдении).

Анализируя полученные данные необходимо отметить, что форма базиса съемного протеза с объемным моделированием способствует его стабилизации, поскольку находится в соответствии с формой соприкосновения мягких тканей, а также определяет их контуры, оптимальные для данного больного. Спустя 3-5 дней больные начинали отмечать удобство при пользовании такими протезами, улучшение внешнего вида. В свою очередь поста-

новка искусственных зубов по методике Гербера также способствовала улучшению стабилизации протезов, обеспечивая равномерную нагрузку слизистой оболочки и костной ткани протезного ложа.

Выводы

Анализ проведенного исследования позволяют показать, что комплексное лечение ортопедических больных с полным отсутствием зубов на нижней челюсти зубов и выраженной атрофией альвеолярных отростков путем применения методики объемного моделирования базиса по Танрыкулиеву и постановки искусственных зубов по Герберу, позволяет повысить эффективность по сравнению с контрольной группой, где лечение проводилось по традиционной методике протезирования полными съемными протезами неудовлетворенность лечением на период наблюдения составляла 37,5%. В основной группе удалось достичь адаптации больных к съемным протезам в более ранние сроки – до 21 дня, чем в контрольной группе, что подтверждено данными субъективного и клинического обследования.

Литература

1. Ушаков Р.В., Коркин В.В., Ушаков А.Р. Оценка качества жизни пациентов с полным отсутствием зубов // *Российская стоматология*. – 2016. – Т. 9. – № 1. – С. 42.
2. Ушаков Р.В. с соавт. Комплексная реабилитация пациентов с полным отсутствием зубов // *Российский медицинский журнал*. – 2011. – № 1. – С. 34-37.
3. Жолудев С. Е. и соавт. Способы улучшения фиксации полных съемных протезов путем оптимизации получения функциональных оттисков // *Панорама ортопедической стоматологии / Часть первая*. – 2004. – № 2. – С. 34-39.
4. Садыков М.П. Анализ неудовлетворительных результатов ортопедического лечения с полным отсутствием зубов // *Казанский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 83. – № 3. – С. 219-220.
5. Стекольников Н.В., Юсупов Р.Д., Мнацаканян А.В. Оклюзия – важный этап восстановления и адаптации к съемным пластиночным протезам при полном отсутствии зубов // *Сборник материалов 71-й Международной научно-практической конференции*. – 2018. – С. 406-410.
6. Микляева Т.А. Индивидуализация создания окклюзионных взаимоотношений у пациентов с полным отсутствием зубов // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 72-73.
7. Пурданшвили А.К., Веретенко Е.А., Сериков А.А., Лобейко В.В., Балин А.В. Полная утрата зубов в взрослого человека: возрастные особенности распространенности, нуждаемости в лечении и клинической картины // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2015. – № 1. – С. 23.
8. Клиненберг П., Ажагер Р. Оклюзия и клиническая практика // *М.: Медпресс-информ*. – 2008. – 200 с.
9. Воронов А.П. Ортопедическое лечение больных с полным отсутствием зубов: Учебное пособие / А.П. Воронов, П.Ю. Лебеденко, П.А. Воронов // М.: МЕД пресс – информ. – 2006. – 320 с.
10. Танрыкулиев П.Т. Клиника и протезирование больных с беззубыми челюстями // П.Т. Танрыкулиев. — Ашхабад: Магарыф. – 1988. — 256 с.

Эффективность метформина в снижении выраженности дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с генерализованным пародонтитом в сочетании с преддиабетом

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

The effectiveness of metformin in reducing the severity of the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with generalized periodontitis in combination with prediabetes

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

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

Ключевые слова: преддиабет, генерализованный пародонтит, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, метформин, лечение.

Резюме

Эффективность метформина в снижении выраженности дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с генерализованным пародонтитом в сочетании с преддиабетом

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

Цель исследования: изучение динамики уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом в сочетании с преддиабетом на фоне комплексного лечения с использованием метформина.

Материал и методы: обследовано 96 пациентов основной группы с генерализованным пародонтитом хронического течения, I-II степени тяжести на фоне преддиабета, проявляющегося формированием метаболического синдрома. Контрольную группу составили 33 больных с клинически

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

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

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

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

интактным пародонтом, не имеющих признаков преддиабета. В группу сравнения были включены 32 больных генерализованным пародонтитом без сопутствующей общесоматической патологии. Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы, в одной из них стандартное лечение генерализованного пародонтита сочеталось с применением метформина.

Результаты: У пациентов основной группы анализ уровня интерлейкина-1 β в ротовой жидкости выявил достоверное его повышение, по сравнению с группой контроля, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α по сравнению как с группой контроля, так и группой сравнения. Уровень противовоспалительного интерлейкина-4 в основной группе был в 1,9 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). После проведенного лечения в обеих подгруппах пациентов, нами наблюдалось уменьшение клинических проявлений воспалительно-деструктивных изменений в пародонте, что сопровождалось достоверным снижением выраженности цитокинового дисбаланса. На фоне комплексного лечения с использованием метформина было достигнуто достоверное снижение в ротовой жидкости уровня интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и увеличение содержания интерлейкина-4.

Выводы: Наличие ранних нарушений углеводного обмена у больных генерализованным пародонтитом ассоциируется с достоверным увеличением в ротовой жидкости уровней провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительного интерлейкина-4. Использование с целью коррекции нарушений углеводного обмена и профилактики сахарного диабета метформина ассоциировалось с уменьшением существующего цитокинового дисбаланса, способствовало повышению эффективности комплексного лечения генерализованного пародонтита и достижению стойкой ремиссии.

Ключевые слова: преддиабет, генерализованный пародонтит, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, метформин, лечение.

Abstract

The effectiveness of metformin in reducing the severity of the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with generalized periodontitis in combination with prediabetes

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

Objective: to study the dynamics of the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in the oral fluid of patients with generalized periodontitis in combination with prediabetes against the background of complex treatment with metformin.

Material and Methods: 96 patients of the main group with generalized periodontitis of a chronic course, I-II severity degree against the background of prediabetes, manifested by the formation of metabolic syndrome, were examined. The control group consisted of 33 patients with clinically intact periodontal disease without signs of prediabetes. The comparison group included 32 patients with generalized periodontitis without concomitant general somatic pathology. The patients of the main group were divided into two subgroups, in one of them the standard treatment of generalized periodontitis was combined with the use of metformin.

Results: In the patients of the main group, the analysis of the level of interleukin-1 β in the oral fluid revealed a significant increase in comparison with the control group, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α compared to both the control group and the comparison group. The level of anti-inflammatory interleukin-4 in the main group was 1.9 times lower than in the control group ($p < 0.05$). After the treatment in both subgroups of patients, we observed a decrease in the clinical manifestations of inflammatory and destructive changes in the periodontium, which was accompanied by a significant decrease in the severity of cytokine imbalance. Against the background of complex treatment with metformin, a significant decrease in the level of interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor- α and an increase in the content of interleukin-4 in the oral fluid was achieved.

Conclusions: The presence of early disorders of carbohydrate metabolism in patients with generalized periodontitis is associated with a significant increase in the levels of pro-inflammatory cytokines in the oral fluid and a decrease in anti-inflammatory interleukin-4. The use of metformin for the correction of disorders of carbohydrate metabolism and the prevention of diabetes mellitus was associated with a decrease in the existing cytokine imbalance, contributed to an increase in the effectiveness of complex treatment of generalized periodontitis and the achievement of stable remission.

Key words: prediabetes, generalized periodontitis, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, metformin, treatment.

Ранние нарушения углеводного обмена, характерные для преддиабета, выявляются у 19,3% взрослого населения Российской Федерации и тесно коррелируют с абдоминальным ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями и ранним атеросклерозом [1,2]. Результаты проспективного Фрамингемского исследования показали, что с увеличением объема жировой ткани возрастает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и уровень общей смертности [3]. Доказано, что данная взаимосвязь обусловлена нарушениями метаболизма абдоминальной жировой ткани, способствующими развитию дисфункции эндотелия, субклинического воспаления, вызванного высоким уровнем макрофагов, провоспалительных цитокинов, фиброзом внеклеточного матрикса [4,5]. Характерные для преддиабета метаболические нарушения носят системный характер, способствуют структурным и функциональным изменениям различных периферических тканей, в т.ч. тканей пародонта. В связи с чем, актуальна проблема повышения эффективности комплексного лечения генерализованного пародонтита (ГП) у больных с ранними нарушениями углеводного обмена, предшествующими клинической манифестацией сахарного диабета [6].

Системные гормональные и метаболические нарушения, сопровождающие преддиабет, способствуют активации воспаления в тканях пародонта, микроциркуляторным нарушениям, изменениям минерального обмена и метаболизма костной ткани, что требует разработки патогенетически обоснованного лечения заболеваний пародонта у данной категории больных [7]. Отсутствие воздействия на патогенетические механизмы формирования воспалительных изменений в тканях пародонта, которые обусловлены формирующейся инсулинорезистентностью, может способствовать увеличению продолжительности лечения и повышению вероятности рецидивов ГП [8]. Применение в лечении пациентов с преддиабетом метформина доказано способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению риска развития сахарного диабета [9,10].

Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что развитие патологического процесса у больных пародонтитом сопровождается дисбалансом цитокинов в жидкости десневых каналов, который характеризуется значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и снижением содержания противовоспалительного интерлейкина-4 (ИЛ-4) [11,12]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ФНО- α так же рассматриваются как локальные регуляторы, увеличивающие резорбцию костной ткани, установлено, что ИЛ-4 подавляет остеопороз, что обуславливает необходимость использования в комплексном лечении ГП остеотропной терапии, способствующей повышению адаптационных и компенсаторных возможностей костной ткани [13].

Проблема наличия цитокинового дисбаланса, его особенностей, степени выраженности у больных ГП на фоне ранних нарушений углеводного обмена, при отсутствии признаков собственно сахарного диабета, практически не изучена. Не изучена возможность снижения выраженности воспалительно-деструктивных изменений в пародонте под влиянием патогенетической терапии с применением препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину.

Цель исследования

Изучение динамики уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных ГП в сочетании с преддиабетом на фоне комплексного лечения с использованием метформина.

Материал и методы

Обследовано 96 пациентов с ГП хронического течения, I-II степени тяжести на фоне преддиабета, проявляющегося формированием метаболического синдрома (МС). Диагноз ГП устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев. Диагноз МС устанавливался на основании критериев Международной федерации диабета, 2009 г.

Критериями исключения из исследования являлись: установленный диагноз сахарного диабета, артериальная гипертензия III стадии, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Контрольную группу составили 33 больных с клинически интактным пародонтом, не имеющих признаков преддиабета. В группу сравнения были включены 32 больных ГП без сопутствующей общесоматической патологии. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу: мужчины, в возрасте 40-55 лет.

Концентрацию интерлейкинов в ротовой жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител. Применялись наборы реактивов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-1 β -ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия), в соответствии с инструкцией производителя. ИФА проводился с использованием микропланшетного фотометра для ИФА LabLine-022 (Австрия).

В зависимости от используемых методов лечения, больные основной группы исследования были разделены на 2 подгруппы: подгруппа А, подгруппа В. Всем больным основной группы проводилось первичное пародонтологическое лечение (ППЛ). Учитывая, что особенностями патогенеза ГП на фоне МС является активация системного воспаления, обусловленная каскадом метаболических нарушений, вызванных снижением чувствительности тканей к инсулину, в комплексном лечении пациентов подгруппы А был использован препарат мет-

формин («Сиофор») 500 мг в сутки в течение 6 месяцев. Пациентам подгруппы В проводилось только ППЛ. Оценка эффективности лечения проводилась через 30 дней, отдаленные результаты были прослежены через 12 месяцев.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica V.6. Достоверным различием между полученными результатами считали значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Нами были изучены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в ротовой жидкости у пациентов с ГП на фоне преддиабета, у больных с ГП не имеющих клинических признаков инсулинорезистентности и у лиц с клинически интактным пародонтом.

Результаты исследования уровней изучаемых цитокинов ротовой жидкости представлены в таблице 1.

Анализ уровня интерлейкина-1 β в ротовой жидкости выявил достоверное его повышение, по сравнению с группой контроля, в обеих группах пациентов с ГП. Содержание ИЛ-1 β в ротовой жидкости у больных основной группы ($188,11 \pm 28,52$ пкг/мл) и группы сравнения ($190,71 \pm 26,52$ пкг/мл) было в 1,6 раза выше, чем у лиц с интактным пародонтом ($117,01 \pm 4,38$ пкг/мл), что согласовывается с данными литературы о характерном для ИЛ-1 β росте при развитии ГП. В тоже время, сравнивая уровень ИЛ-1 β в основной группе и у лиц с ГП без признаков МС, достоверной разницы выявлено не было.

Содержание провоспалительного цитокина – ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы и группы сравнения было, так же, достоверно выше содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости лиц контрольной группы. Так, уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы ($287,88 \pm 24,15$ пкг/мл) был в 1,3 раз выше уровня ИЛ-6 в ротовой жидкости лиц группы контроля ($216,51 \pm 20,71$ пкг/мл, $p < 0,05$). Уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных группы сравнения ($255,22 \pm 22,42$ пкг/мл) – в 1,1 раза выше, чем у лиц с интактным пародонтом ($216,51 \pm 20,71$ пкг/мл, $p < 0,05$).

Уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы значимо отличался, и был достоверно выше, чем в группе сравнения – ($287,88 \pm 24,15$ пкг/мл) и ($255,22 \pm 22,42$ пкг/мл, $p < 0,05$) соответственно. Достоверная разница в содержании ИЛ-6 в группах пациентов с ГП, вероятно обусловлена особенностями цитокинового дисбаланса в условиях инсулинорезистентности.

Определение уровня ФНО- α в ротовой жидкости показало достоверное повышение его содержания в обеих группах больных с ГП, по сравнению с группой контроля. Уровень ФНО- α в ротовой жидкости больных основной группы ($201,56 \pm 9,96$ пкг/мл)

в 2,8 раза превышал таковой в группе контроля ($69,65 \pm 6,46$ пкг/мл). Различие было достоверным и в группах пациентов с ГП. Так, в основной группе содержание ФНО- α составляло ($201,56 \pm 9,96$ пкг/мл), в группе сравнения – ($159,25 \pm 9,86$ пкг/мл, $p < 0,05$) и превышало уровень данного цитокина в ротовой жидкости больных ГП без МС в 1,2 раза.

Нами было выявлено достоверное снижение содержания противовоспалительного интерлейкина-4 в ротовой жидкости пациентов основной группы и группы сравнения, в сопоставлении с лицами с интактным пародонтом. Уровень ИЛ-4 в основной группе составлял ($5,76 \pm 1,13$ пкг/мл), что в 1,9 раза ниже, чем в группе контроля ($11,39 \pm 1,58$ пкг/мл, $p < 0,05$). Содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости больных группы сравнения ($6,23 \pm 1,28$ пкг/мл) в 1,8 раза ниже, чем в контрольной группе ($11,39 \pm 1,58$ пкг/мл, $p < 0,05$). При этом, содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости больных основной группы и группы сравнения достоверно не различалось.

После проведенного лечения в обеих подгруппах пациентов, нами наблюдалось уменьшение клинических проявлений воспалительно-деструктивных изменений в пародонте, что сопровождалось достоверным снижением выраженности цитокинового дисбаланса. Было достигнуто, на фоне различных режимов лечения, достоверное снижение в ротовой жидкости уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и увеличение содержания ИЛ-4. Однако, степень достигнутых изменений цитокинов в исследуемых подгруппах была не одинаковой.

Динамика уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных ГП, в сочетании с МС, до и после лечения представлена в таблице 2.

Анализ полученных результатов показал, что уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в ротовой жидкости больных, достоверно не различавшийся до лечения, после проведенного лечения наиболее выраженно снизился в подгруппе А и составил ($146,78 \pm 20,02$ пкг/мл). Но при этом, более высокий уровень ИЛ-1 β в подгруппе В ($157,07 \pm 25,64$ пкг/мл) достоверно не отличался от достигнутого уровня в группе А. В обеих исследуемых группах снижение уровня ИЛ-1 β не достигло уровня данного показателя у лиц с интактным пародонтом.

После проведенного лечения во всех подгруппах наблюдалось достоверное снижение в ротовой жидкости уровня ИЛ-6. В подгруппе А уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости до лечения составлял ($290,29 \pm 19,28$ пкг/мл), после лечения снизился в 1,28 раза и составил ($225,92 \pm 25,46$ пкг/мл, $p < 0,001$). В подгруппе В наблюдалось наименьшее снижение содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости на фоне лечения: с ($281,1 \pm 30,99$ пкг/мл) до ($263,98 \pm 30,13$ пкг/мл, $p < 0,05$) после проведенного ППЛ, т.е в 1,06 раза. Достигнутый уровень ИЛ-6 в подгруппе А был высоко достоверно ниже, чем в подгруппе В ($p < 0,001$). При этом, достигнутый результат в подгруппе А ($225,92 \pm 25,46$ пкг/мл) достоверно не отличался

Табл. 1

Уровень интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-4, фактора некроза опухоли- α в ротовой жидкости пациентов изучаемых групп, ($M \pm m$)

Интерлейкины	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
ИЛ-1 β (пкг/мл)	188,11 $\pm$ 28,52*	190,71 $\pm$ 26,52*	117,01 $\pm$ 4,38
ИЛ-6 (пкг/мл)	287,88 $\pm$ 24,15* **	255,22 $\pm$ 22,42*	216,51 $\pm$ 20,71
ИЛ-4(пкг/мл)	5,76 $\pm$ 1,13*	6,23 $\pm$ 1,28*	11,39 $\pm$ 1,58
ФНО- α (пкг/мл)	201,56 $\pm$ 9,96* **	159,25 $\pm$ 9,86*	69,65 $\pm$ 6,46

Примечание:

- 1) * – $p < 0,05$ по отношению к группе контроля;
- 2)** – $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения;
- 3) n – количество пациентов в группе.

Табл. 2

Изменение на фоне лечения уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом, ($M \pm m$)

Интерлейкины	Группа А (n=33)		Группа В (n=31)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-1 β (пкг/мл)	195,7 $\pm$ 24,53	146,78 $\pm$ 20,02**	184,40 $\pm$ 28,98	157,07 $\pm$ 25,64**
ИЛ-6 (пкг/мл)	290,29 $\pm$ 19,28	225,92 $\pm$ 25,46**	281,1 $\pm$ 30,99	263,98 $\pm$ 30,13*
ФНО- α (пкг/мл)	203,63 $\pm$ 9,34	152,79 $\pm$ 11,29**	201 $\pm$ 9,58	183,52 $\pm$ 10,93**
ИЛ-4 (пкг/мл)	5,56 $\pm$ 1,19	9,2 $\pm$ 1,1**	6,01 $\pm$ 1,12	7,57 $\pm$ 1,29**

Примечание:

- * достоверность различия между уровнем интерлейкинов до и после лечения ($p < 0,05$).
- ** достоверность различия между уровнем интерлейкинов до и после лечения ($p < 0,001$).

от уровня ИЛ-6 в ротовой жидкости пациентов с клинически интактным пародонтом ($216,51 \pm 20,71$ пкг/мл, $p > 0,05$).

Аналогичные изменения нами были прослежены и при анализе содержания ФНО- α в ротовой жидкости у пациентов после различных подходов в лечении. Наиболее выражено снизился уровень ФНО- α у пациентов, которым в комплексном лечении ГП был использован метформин. Достигнутый уровень ФНО- α у пациентов данной подгруппы, как и уровень ИЛ-6, достоверно отличался от показателя подгруппы В. Так, в подгруппе А уровень ФНО- α после лечения составил ($152,79 \pm 11,29$ пкг/мл), что было достоверно ниже, чем в группе В ($183,52 \pm 10,93$ пкг/мл, $p < 0,001$). Несмотря на значительное снижение уровня ФНО- α , в обеих исследуемых подгруппах достигнутые значения оставались достоверно выше, чем в группе контроля.

Уровень противовоспалительного ИЛ-4 до проведенного лечения также в подгруппах достоверно не различался и соответствовал для подгруппы А ($5,56 \pm 1,19$ пкг/мл), подгруппы В ($6,01 \pm 7,57$ пкг/мл). После проведенного лечения в обеих исследу-

емых подгруппах уровень ИЛ-4 в ротовой жидкости достоверно возрос. При этом содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости пациентов подгруппы А ($9,2 \pm 1,1$ пкг/мл) достоверно превышало данный показатель подгруппы В ($7,57 \pm 1,29$ пкг/мл, $p < 0,001$). Вместе с тем показатели ИЛ-4 ротовой жидкости после проведенного лечения не достигли уровня данного интерлейкина у лиц с интактным пародонтом.

Отдаленные результаты продемонстрировали достижение стойкой клинической ремиссии ГМ у пациентов подгруппы А, что подтвердило высокую эффективность комплексного лечения с применением препарата метформин, способствующего повышению чувствительности тканей к инсулину. В подгруппе В была выявлена нуждаемость в проведении поддерживающего пародонтологического лечения.

Выводы

1. Наличие ранних нарушений углеводного обмена у больных ГП ассоциируется, в сравнении с условно здоровыми пациентами, с достоверным

увеличением в ротовой жидкости уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α), и снижением противовоспалительного ИЛ-4.

2. У больных с преддиабетом установлено значительное увеличение в ротовой жидкости уровней продукции ИЛ-6, ФНО- α , достоверно превышающее аналогичные показатели в группе больных ГП без проявлений преддиабета.

3. Использование с целью коррекции нарушений углеводного обмена и профилактики сахарного диабета метформина ассоциировалось с уменьшением существующего дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами.

4. Применение метформина способствовало повышению эффективности комплексного лечения ГП у больных с МС, что подтверждено отдаленными результатами, которые продемонстрировали достижение стойкой ремиссии у большинства пациентов.

Литература

1. Дедов И.П., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-112.
2. Мурашова Г.А. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(6): 4-11.
3. Rosenquis K, Massaro J.M., Pedley A. et al. Fat Quality and Incident Cardiovascular Disease, All-Cause Mortality, and Cancer Mortality. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:227-234. DOI:10.1210/jc.2013-4296.
4. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации 2017 г. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Организация содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный Врач». 2017:3-164.
5. Дедов И.П., Жирова Е.В. Жировая ткань как эндокринный орган / И.П. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутирова. Ожирение и метаболизм. Федеральное государственное бюджетное учреждение Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2017; 1: 6-13.
6. Ермолаева А.А., Шишкин А.Н., Пеньковой Е.А., Шевелева Н.А., Шевелева М.Н. Роль ожирения в развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта. Институт стоматологии. 2017; 75 (2): 38-39.
7. Marchetti E., Monaco A., Procaccini L., Mummolo S. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. Nutrition & Metabolism. 2012; 9:88.
8. Грудянов А.И., Кречина Е.К., Ткачева О.Н. и др. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с сердечно-сосудистыми заболеваниями. — Москва, 2018. — 46 с.
9. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3839. doi:10.15829/1560-4071-2020-3839.
10. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. и др. Предиабет: основные причины, симптомы, профилактика и лечение. Лекарственный вестник. 2018;2(70):3-13.
11. Островская А.Ю., Захарова Н.Б., Могила А.П. и др. Изменение баланса цитокинов в десневой жидкости при заболеваниях пародонта и его значение для прогнозирования регенераторных нарушений в тканях пародонта. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 10(3):435-440.
12. Жаркова И.В., Кабилова М.Ф. Гликемический контроль и уровень интерлейкина 1 β в десневой жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки рта и сахарным диабетом 1 типа. Проблемы стоматологии. 2017; 13(2):2-7.
13. Островская А.Ю., Бейбулатов Г.А., Ханина А.И. и др. Современные иммуноморфологические аспекты диагностики заболеваний пародонта. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9(3): 453-456.

Синдром Гудпасчера

В.И. Коломиец, Е.Б. Брежнева, Б.Н. Лысогоров, О.Ю. Манохина

Goodpasture`s syndrome

V.I. Kolomyets, L.B. Brezhneva, B.N. Lisogorov, O.Y. Manohina

Государственное учреждение Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет Святителя Луки», Государственное учреждение Луганской народной республики «Краснодонская центральная городская многопрофильная больница»

Ключевые слова: синдром Гудпасчера, анти-БМК-ассоциированная болезнь, легочно-почечный синдром

Резюме

Синдром Гудпасчера

В.И. Коломиец, Е.Б. Брежнева, Б.Н. Лысогоров, О.Ю. Манохина

Представлен случай редкой патологии – синдрома Гудпасчера (анти-БМК-ассоциированная болезнь) у женщины 66 лет с атипичным течением заболевания, которое дебютировало такими общими неспецифическими симптомами, как гипертермия, артралгия и миалгия при отсутствии изменений в клинических анализах крови и мочи, и исходно нормальной рентгенограмме органов грудной клетки. Подчеркнута трудность предварительной диагностики неуклонно прогрессирующего молниеносно протекающего геморрагического пневмо-ренального синдрома и показана возможность при наличии достаточных знаний и опыта врачей прижизненной диагностики этой патологии.

Abstract

Goodpasture`s syndrome

V.I. Kolomyets, L.B. Brezhneva, B.N. Lisogorov, O.Y. Manohina

A rare pathological case of Goodpasture`s syndrome is described in a woman at the age of 66 with non-typical variant of a disease when in early of the disease non-typical symptoms develop: increase of body temperature, pain in joints, pain in muscles, signs of urinary stone disease and absence of changes in clinical analysis of blood and normal X-ray of organs in chest cavity. Preliminary diagnosis of hemorrhagic pneumonia – renal syndrome which progresses rapidly is hampered and a possibility to diagnose this pathology in vivo is demonstrated.

Коломиец Виктор Иванович – профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой факультетской терапии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» ORCID: 0000-00016017-8343

Брежнева Елена Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; 91057 г. Луганск, кв. Волкова д.38, кв. 19. Тел.: +38(0642)41-22-33; (050)1334637; e-mail: brezhnev.v@inbox.ru ORCID: 0000-0002-1700-56

Лысогоров Борис Николаевич – врач-патологоанатом ГУ ЛНР «Краснодонская центральная городская многопрофильная больница».

Манохина Ольга Юрьевна – канд.мед.наук, главный врач ГУ ЛНР «Краснодонская центральная городская многопрофильная больница».

Синдром Гудпасчера – заболевание, обусловленное наличием специфических антител к базальной мембране капилляров клубочков и/или альвеол и проявляющееся легочными кровотечениями и быстро прогрессирующим гломеруло-нефритом.

Болезнь впервые описана патофизиологом З.У. Гудпасчером в 1919 году. Встречается 1 случай на 2 млн. населения. Болеют в любом возрасте в основном мужчины. Выявлены два возрастных пика заболеваемости – в 20-30 лет и 50-60 лет [1,2,3].

Этиология болезни на сегодняшний день неизвестна. В связи с чем первичная профилактика заболевания не проводится. Установлена определенная связь синдрома Гудпасчера с перенесенной вирусной инфекцией, факторами внешней среды, вероятно, играющими роль триггеров в развитии заболевания (органические растворители, лаки, бензин, некоторые лекарства) и генетическими факторами (антигенами HLA класса DR:HLA-DR15 и HLA-DR4). Легочные кровотечения развиваются почти исключительно у курильщиков. Описаны семейные случаи синдрома [4,5].

Синдром Гудпасчера – классический пример аутоиммунной болезни с механизмом развития антиген-антитело. Этиологические факторы подвергают базальные мембраны легочных альвеол и почечных клубочков антигенной трансформации и стимулируют выработку антител к их структурным элементам [6]. Вирусная и бактериальная инфекции могут развиваться с наличием общих антигенов как в мембранах клубочковых и легочных капилляров, так и в клеточных структурах бактерий, что приводит к выработке в организме перекрестно реагирующих антител. Продуцируемые иммунной системой аутоантитела прямо связываются с антигенами мембран с последующим развитием воспалительного процесса, обуславливающего морфологическую и клиническую картину заболевания [7].

На аутоиммунное происхождение синдрома указывают и результаты иммунофлюоресцентного и электронно-микроскопического исследований. Эти методы позволяют выявлять патогномичный для данной патологии линейный характер отложенных иммунных депозитов на базальных мембранах в легких и в почечных клубочках [6,7,8].

Патоморфологическую основу синдрома Гудпасчера составляют геморрагический некротизирующий альвеолит и нефрозонефрит. Поражение почек морфологически представлено картиной фокально сегментарного некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями. По мере прогрессирования заболевания развивается склероз почечных клубочков с разрастанием соединительной ткани на месте погибших нефронов [4,6,9].

Морфологически в легочной ткани в начале патологического процесса выявляется капиллярит межальвеолярных перегородок, а затем некротизирующий альвеолит. В паренхиме легких развивается гемосидероз, степень выраженности которого

зависит от срока заболевания и распространения геморрагии, возникающей при очередном рецидиве болезни.

Степень тяжести поражения легких и почек у больных на разных этапах заболевания различна. В одних случаях преобладает патология почек, в других поражение легких, в третьих – то и другое выражено одинаково [2,6].

Изменения почек могут предшествовать заболеванию легких, однако они не всегда сразу распознаются. Иногда болезнь начинается остро с высокой температуры, кровохарканья, легочного кровотечения. Количество крови в мокроте в начале может быть небольшим. Возможны приступы по типу астмы с нарастанием дыхательной недостаточности. Одновременно появляются признаки поражения почек, которые могут проявляться микрогематурией или макрогематурией, протеинурией, пиурией и цилиндрурией. В дальнейшем развивается почечная недостаточность на фоне олигурии и даже анурии [2,9,10].

Важным признаком синдрома Гудпасчера является железодефицитная анемия, развивающаяся из-за кровохарканья или легочного кровотечения, макрогематурии и геморрагий в легочные альвеолы [4,10].

Клиника синдрома вариабельна. Выделяют три варианта его течения: злокачественный, умеренный и медленный. Злокачественный характеризуется рецидивирующей геморрагической пневмонией и прогрессирующим диффузным гломеруло-нефритом. Заболевание быстро прогрессирует с формированием почечной, реже легочной недостаточности. Железодефицитная анемия развивается рано и бывает значительно выраженной. Иногда наблюдается молниеносное течение болезни.

Умеренный тип легочно-почечного синдрома развивается медленнее и выражен умеренно. Степень выраженности легочной патологии в различные периоды болезни отличается большей изменчивостью. При обострении васкулита у больных усиливается кашель, появляются прожилки крови в мокроте, повышается температура до субфебрильных цифр и нарастает одышка. Патология почек при этом варианте течения болезни обнаруживается в более поздние периоды заболевания в виде протеинурии и изменений мочевого осадка.

Медленный вариант синдрома Гудпасчера с начала и до конца проявляется клинической картиной диффузного гломерулонефрита и хронической почечной недостаточностью. Патология легких в подобных случаях может выявляться в конце заболевания и не всегда сопровождается симптомами кровохарканья или легочного кровотечения [10,11].

В ряде случаев заболевание может начинаться с общих симптомов: субфебрилитета, недомогания, похудания. Из специфических симптомов обычно первыми появляются – кашель, прогрессирующая одышка, цианоз, боль в грудной клетке, рецидивирующие кровохарканье и легочное кровотечение.

Затем к легочным проявлениям добавляется почечная симптоматика: гематурия, олигурия, периферические отеки, артериальная гипертензия. Поражение легких при синдроме Гудпасчера нередко осложняется сердечной астмой и отеком легких. У 10-15% пациентов синдром манифестирует с клинических признаков гломерулонефрита. Во многих случаях течение заболевания сопровождается миалгиями, артралгиями, геморрагиями кожи и слизистых оболочек, интраретинальными кровоизлияниями, перикардитами [10,12,13]. Объективно у больных с этим синдромом выявляют бледность кожных покровов, пастозность или отеки лица, учащенное и поверхностное дыхание. Над легкими может определяться как притупленный, так и притупленно-тимпанический перкуторный звук, а выслушиваться – жесткое дыхание, сухие и влажные разнокалиберные хрипы. Сердечная деятельность обычно ритмичная ускоренная, но могут выявляться различные нарушения ритма и проводимости сердца. Пульс частый, малого наполнения, мягкий. Артериальное давление у большинства больных в пределах нормы или может быть умеренно повышенным. Тяжелое течение заболевания сопровождается геморрагическими изменениями кожи и слизистых оболочек, гепатомегалией, спленомегалией и признаками сердечной недостаточности. Такой порядок возникновения симптомов при синдроме Гудпасчера является классическим. Менее типичные варианты течения болезни, когда вышеперечисленные признаки могут отсутствовать, а на первом месте – общие симптомы (повышение температуры, артралгии, миалгии, диспепсические явления), в связи с чем существенно затрудняется установление диагноза [13].

Результаты лабораторных методов исследования при синдроме Гудпасчера малоспецифичны. В общем анализе крови у больных с этим синдромом обнаруживается железодефицитная гипохромная анемия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, значительное увеличение СОЭ. В анализе мочи – протеинурия, цилиндрурия, эритроцитурия. В пробе по Зимницкому – гипоизостенурия. В биохимических анализах крови определяется нарастание уровня креатинина, мочевины, серомукоида и снижение концентрации железа. Данные иммунологического исследования крови позволяют выявлять снижение количества Т – лимфоцитов – супрессоров и циркулирующие иммунные комплексы [11].

Диагностическим признаком болезни является обнаружение антител к базальной мембране клубочков (анти-БМК) с помощью иммунофлюоресцентного или радиоиммунологического анализа [2,3]. В мокроте при этом заболевании обнаруживают гемосидерин и сидерофаги.

На рентгенограммах легких визуализируются двусторонние рыхлые инфильтраты, распространяющиеся из прикорневых зон к периферии. В редких случаях, они могут развиваться с одной стороны.

Диффузное затемнение отмечается во время легочного кровотечения [14].

Морфологическим подтверждением синдрома Гудпасчера являются данные биопсии легких и почек. Типичная гистологическая картина в легких при этом синдроме – капиллярит межальвеолярных перегородок и некротизирующий альвеолит. В паренхиме легких, как правило, развивается гемосидероз. Степень его выраженности прямо зависит от сроков заболевания и распространенности геморагии [15].

Гистологическое исследование почек у больных с этим синдромом показывает поражение клубочков, соответствующее сегментарному очаговому пролиферативно-мембранозному, пролиферативному или некротизирующему гломерулонефриту с разрастанием на месте погибших нефронов соединительной ткани и развитием склероза почечных клубочков [4,9].

Результаты инструментальной диагностики (спирометрия, УЗИ почек, ЭКГ и ЭхоКГ) имеют вспомогательное значение. Дифференциальную диагностику синдрома Гудпасчера следует проводить с другими системными заболеваниями, протекающими с легочно-почечным синдромом: опухоли почек и легких, идиопатический гемосидероз легких, системная красная волчанка, узелковый периартериит, геморрагический васкулит, синдром Черга-Страусса, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, криоглобулинемический васкулит, антифосфолипидный синдром, саркоидоз, лимфоматозный гранулематоз, тромбоэмболия легочной артерии при тромбозе почечной вены и уремическое легкое.

Целью лечения синдрома является удаление из циркуляции патогенных аутоантител с предотвращением дальнейшего их образования и подавления уже существующего повреждения и воспаления. В отсутствии лечения выживаемость пациентов очень низка. Больные с антителами к базальной мембране клубочков и легочными кровотечениями должны получать лечение кортикостероидами, циклофосфамидом и плазмаферезом даже при тяжелой почечной недостаточности. Поскольку темп прогрессирования заболевания может быть очень быстрым, оптимальным является немедленное начало терапии высокими дозами кортикостероидов. При этом больные, получающие активную иммуносупрессивную терапию, при наличии бактериальной инфекции, должны получать адекватную антибактериальную терапию. При выраженном синдроме альвеолярного кровотечения и дыхательной недостаточности необходима искусственная вентиляция легких. При тяжелой почечной недостаточности – проводится гемодиализ. Планировать трансплантацию почки пациентам с терминальной почечной недостаточностью следует только после исчезновения антител к базальной мембране клубочков из циркуляции [2,4].

Течение синдрома Гудпасчера неуклонно про-

грессирующее. Прогноз – в большинстве случаев неблагоприятный. Больные умирают вследствие профузных легочных кровотечений, тяжелой почечной или дыхательной недостаточности. При злокачественном варианте летальный исход наступает в считанные недели. В других случаях продолжительность жизни колеблется от нескольких месяцев до 1-3 лет. В литературе описаны единичные спонтанные ремиссии синдрома Гудпасчера [16]. Диагностику и лечение синдрома должны осуществлять совместно ревматологи, пульмонологи и нефрологи.

Опыт диагностики и лечения синдрома Гудпасчера основан на описании отдельных наблюдений, а редкость этого заболевания затрудняет проведение контролируемых клинических исследований. Поэтому описание каждого случая имеет важное теоретическое и практическое значение. В связи с чем в работе представлено собственное наблюдение синдрома Гудпасчера.

Больная Д., 66 лет, в течение месяца после острой респираторной вирусной инфекции испытывала боли в мышцах и суставах рук и ног, повышение температуры тела до субфебрильных цифр и значительное похудание. В условиях поликлиники был выставлен диагноз – полиостеоартрит. Назначено дообследование и лечение НПВП (ибупрофен по 200 мг 2-3 раза в сутки). При дальнейшем обследовании – клинический анализ крови – без патологии; в общем анализе мочи выявлена гематурия, лейкоцитурия, протеинурия. Ультразвуковое исследование почек позволило обнаружить мочекаменную болезнь. На рентгенограмме органов грудной клетки – возрастные изменения. В анамнезе у пациентки – около 10 лет гипертоническая болезнь и варикозное расширение вен нижних конечностей. Для уточнения диагноза и назначения адекватного лечения больная госпитализирована в урологическое отделение с диагнозом – острый левосторонний пиелонефрит, мочекаменная болезнь.

При поступлении – общее состояние средней тяжести. Кожа бледная. Голени и стопы пастозны. Дыхание над легкими везикулярное ослабленное в базальных отделах; ЧДД – 17 в 1 мин. Сердечная деятельность ритмичная, тоны умеренно приглушены; ЧСС – 104 в 1 мин. Артериальное давление – 170/100 мм рт. ст. Живот мягкий безболезненный; печень – у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого – положителен слева.

Клинический анализ крови – в пределах нормы. Общий анализ мочи: цвет мясных помоев, слабокислая, эритроциты свежие и измененные- 1/2 поля зрения, лейкоциты- 2/3 поля зрения, белок -2,3 г/л, цилиндры зернистые – 4-6 в поле зрения. Из биохимических анализов: креатинин – 244 мкмоль/л; мочевины – 16,2 ммоль/л; общий белок – 53 г/л; общий холестерин – 3,2 ммоль/л; общий билирубин – 9,5 мкмоль/л; АЛТ – 12 ед/л; АСТ – 14 ед/л; сахар крови – 5,7 ммоль/л.

Несмотря на проводимое лечение на четвертые

сутки пребывания в стационаре состояние больной ухудшилось. Появился кашель, кровохарканье. Дыхание в нижних отделах легких стало жестким ослабленным, там же появились крепитация и влажные мелкопузырчатые хрипы. Рентгенологически диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. Отменен НПВП, назначена антибактериальная, гемостатическая и дезинтоксикационная терапия. Однако, самочувствие и состояние больной прогрессивно ухудшалось. Развилась гипохромная анемия (эритроциты – $2,0 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 62 г/л; цветной показатель – 0,85), появился лейкоцитоз (лейкоциты – $11,9 \times 10^9/л$) и ускорилась СОЭ (21 мм/час).

В анализе мокроты – большое количество эритроцитов, альвеолярных клеток с наличием в них гемосидерина. На компьютерных томограммах легких с обеих сторон во всех сегментах отмечаются обширные гетерогенные участки консолидации легочной ткани с нечеткими контурами, сливающиеся между собой и поражающие легкие субтотально. Просвет бронхов на этом уровне прослеживается. Дополнительные образования не определяются. Имеются признаки выраженной двусторонней субтотальной деструктивной полисегментарной пневмонии. Электрокардиографически у больной зарегистрирована синусовая тахикардия с ЧСС 120 в минуту и нарушением реполяризации в задних отделах левого желудочка.

Клинические, анамнестические и лабораторно – инструментальные данные позволили выставить врачам Краснодарской больницы следующий диагноз: Внегоспитальная двусторонняя субтотальная пневмония, кровохарканье. Туберкулез легких? Рак легкого? Острый левосторонний пиелонефрит. Железодефицитная анемия.

Проводимая интенсивная терапия эффекта не дала. На седьмые сутки пребывания в стационаре больная умерла.

При гистологическом исследовании в легких выявлены следующие изменения: просветы альвеол и респираторных бронхиол расширены, туго выполнены кровью с преобладанием эритроцитов; обилие гемосидерофагов. Капилляры и венулы межальвеолярных перегородок четко очерчены с плазматическим пропитыванием стенок и пролиферацией эндотелия. Определяются очаги некроза, отдельные фокусы гнойно-некротической пневмонии.

В клубочках почек гистологически – картина экстрара – и интракапиллярного гломерулонефрита. Большинство клубочков с фибриноидным некрозом капиллярных петель, капилляры местами спаяны с капсулой клубочков. Капсулы клубочков, извитые канальцы и собирательные трубки содержат эритроциты и белковые цилиндры. Вокруг некоторых гиалинизированных клубочков и артериол инфильтраты из лимфоцитов, плазматических клеток и гистиоцитов.

Результаты этих исследований соответствуют патологоанатомическому диагнозу: Синдром

Гудпасчера (геморрагический легочно-почечный синдром). Двусторонняя геморрагическая пневмония. Острый гломерулонефрит. Кровохарканье, гематурия, анемия, острая почечная недостаточность. Смерть больной наступила от острой почечной и легочно-сердечной недостаточности.

Синдром Гудпасчера, являясь системным иммунно-воспалительным поражением капилляров почек и легких, может протекать со значительной вариабельностью клинических проявлений вплоть до молниеносного прогрессирования симптомов с возникновением кровохарканья, гематурии, протеинурии, анемии и лейкоцитоза.

Выраженная тяжесть состояния больных, различная последовательность возникновения патологии почек или легких, необходимость дифференциации с рядом других заболеваний, сопровождающихся геморрагическим легочно-почечным синдромом, представляют собой особую трудность в первичной диагностике синдрома Гудпасчера. Тем не менее, этот синдром можно предположить даже тогда, когда (на момент обследования) отсутствует легочное кровотечение. Клиническая картина нефрита, молниеносно развивающегося, без признаков системного заболевания, характерных для других видов нефропатий с быстрым прогрессированием, позволяет заподозрить аутоиммунную патологию почечных клубочков, которая в последующем приводит к повреждению мембран легочных альвеол с развитием сочетанного поражения почек и легких. Если при этом имеется кровохарканье, сидерофаги в мокроте, альвеолярная инфильтрация на рентгенограммах легких и железодефицитная анемия, то диагноз синдрома Гудпасчера становится вполне вероятным в лечебных учреждениях, где нет технической возможности определять анти-БМК методом иммуноферментного или радиоиммунного анализа.

Абсолютно специфических методов диагностики синдрома не существует. Самым чувствительным способом выявления этой патологии (при жизни) считается определение антител к базальным мембранам клубочков и легочных альвеол.

Вероятность возникновения и тяжесть течения системных аутоиммунных заболеваний, в том числе васкулитов, часто недооценивается врачами разных специальностей, особенно при отсутствии достаточных знаний и опыта. Редкие болезни и синдромы, к которым относится и синдром Гудпасчера, все же встречаются в клинической практике, и напоминание об их проявлениях для диагностики, лечения и профилактики, а также указания на возможность атипичного фульминантного течения и фатального исхода являются весьма полезными.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Goodpasture E. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am. Medical Sci.* 1919; 158: 863-870.

2. Н.А. Мухин Синдром Гудпасчера: патогенез, диагностика, лечение. Фарматека. 2011; 18:8-14. [Mukhin N.A. Goodpasture's syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Pharmateca*. 2011; 18:8-14 (in Russ.)].
3. Silva N, Oliveira L, Frutuoso M, Morgado T. Anti-glomerular basement membrane disease: A case report of an uncommon presentation. *J Clin Nephrol.* 2019; 3: 061-065. DOI: 10.29328/journal.jcn.1001027
4. Greaco A, IdaRizzo M, DeVergilio A, et al. Goodpasture's syndrome: A clinical update. *Autoimmunity Reviews.* 2015; 14(3):246-253. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.006.
5. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J. Autoimmunity.* 2014; 48:49:108-112. DOI:10.1016/j.jaut.2014.01.024.
6. Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук Гудпасчера синдром. URL: <https://radio-med.ru/publication/sindrom-gudpaschera-sindrom>. [Mostovoy Yu.M., A.V. Demchuk Goodpasture's syndrome: URL: <https://radio-med.ru/publication/sindrom-gudpaschera-sindrom> (in Russian)].
7. Е.М. Шилор, Н.А. Козловская, Ю.В. Коротчаева Клинические рекомендации по диагностике и лечению быстро прогрессирующего гломерулонефрита (экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями) // *Нефрология*. 2015. Т.19, №6. С.73-82. [E.M. Shilor, N.L. Kozlovskaya, Korotchaeva Yu.V. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of rapidly progressive glomerulonephritis (extracapillary glomerulonephritis with crescent formation) // *Nefrologiya* 2015; 19(6):73-82. (in Russian)].
8. Ohlsson S., Herlitz H., Lundberg S. et al. / Circulating Anti-GBM Antibodies With Predominance of Subclass IgG4 and False-Negative Immunoassay Test Results in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Amer J. Kidney Diseases.* 2014; 63: 289-293. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.08.032
9. Cui Z., M.N. Zhao Advances in human anti-glomerular basement membrane disease. *Nature Reviews Nephrology* / 2011; 7(12): 697-705. DOI:10.1038/nrneph.2011.89
10. И.А. Зборовская Синдром Гудпасчера: URL:<http://visualrheumatology.ru/sindrom-gudpaschera.html>. [Zborovskaya I.A. Goodpasture's syndrome: Available at: <http://visualrheumatology.ru/sindrom-gudpaschera.html> (in Russian)].
11. *Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е.М.Шилора, А.В.Смирнова, Н.А.Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.С.227-234. [E.M. Shilor, A.V. Smirnov, N.L. Kozlovskaya editors. Nephrology. Clinical guidelines. Moscow: 2016:227-234 (in Russian)].*
12. А.Ю. Овсянников, М.Ю. Волков, Ш.А. Гитинов и др. Синдром Гудпасчера в детском возрасте: обзор литературы и клиническое наблюдение // *Трудный пациент*. 2015. Т.13, №8-9. С.45-48. [D.Y. Ovsyannikov, Volkov M. Gitiinov F.V. et. al. Goodpasture's syndrome in childhood: a literature review and a case report. *Trudnyy patsient* 2015; 13 (8-9): 45-48 (in Russian)].
13. П.Ф. Шалыга, А.А. Мартемьянова, О.В. Конопляник Синдром Гудпасчера (случай из клинической практики) // *Проблемы здоровья и экологии*. 2012. № 1 (31). С.150-154. [P.F. Shaliga, A.A. Martemianov, O.V. Kanaplianik Goodpasture's syndrome (case from clinical practice) *Problemy zdorov'ya i ekologii* 2012; 1:150-154 (in Russian)].
14. Feragalli B., Mantini C., Sperandio M. et al. The lung in systemic vasculitis: radiological patterns and differential diagnosis. *The British J Radiology.* 2016; 89:20-26. DOI:10.1259/bir.20150992.
15. M.C. Stanton, J.D. Tange Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Australasian annals of medicine.* 1958; 7(2):132-144.
16. И.Р. Балданова, Л.Л. Зубкова, И.В. Боржхоева Клинико-анатомическое наблюдение редких случаев из практики // *Вестник Бурятского государственного университета*. 2010. № 12. С.119-123. [I.R. Baldanova, L.L. Zubkova, I.V. Borkhova Clinical and anatomical observation of rare diseases from practice. *Vestnik Bureatskogo gosudarstvennogo universiteta* 2010; 12:119-123 (in Russian)].

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