

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

№2 / 2021 год / www.crimtj.ru

№2

№2 / 2021 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.

№2, 2021 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 15.06.2021 г.

Розничная цена свободная

Главный редактор

И.Л. Кляритская, г. Симферополь

Зам. главного редактора

Ю.А. Мошко, г. Симферополь

Ответственный секретарь

И.А. Иськова, г. Симферополь

Ответственный редактор

Е.В. Максимова, г. Симферополь

Редакционная коллегия:

О.Н. Крючкова, г. Симферополь

В.В. Килесса, г. Симферополь

Е.А. Ицкова, г. Симферополь

Редакционный совет:

Н.В. Иванова, г. Симферополь

В.П. Чуланов, г. Москва

А.А. Шептулин, г. Москва

И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург

А.С. Трухманов, г. Москва

Н.В. Костенко, г. Астрахань

М.В. Маевская, г. Москва

Н.Н. Каладзе, г. Симферополь

Hasan Ozkan, Анкара, Турция

А.В. Кубышкин, г. Симферополь

А.В. Петров, г. Симферополь

С.И. Жадько, г. Симферополь

©Крымский терапевтический журнал

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. VERNADSKY,

MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY

CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский
терапевтический журнал

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

Frequency: quarterly

Published from 2004.

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

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

#2, 2021

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

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

E-mail: crimtj@mail.ru

Internet site: crimtj.ru

Phone: +79788752152

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

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

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

At a reprint the reference to the journal required

Russian scientific-practical journal

Editor-in-Chief

IL Kiliaritskaia, Simferopol

Assistant of editor-in-chief

YA Moshko, Simferopol

Executive secretary

IA Iskova, Simferopol

Executive editor

EV Maksimova, Simferopol

Editorial Board

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

Editorial Council Members

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

Содержание

Лекции и обзоры

- Современные рекомендации по диагностике и лечению миокардитов в контексте пандемии коронавирусной инфекции5
О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова
- Точки приложения применения пробиотиков в практике-врача-гастроэнтеролога.....11
Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.И. Григоренко, И.А. Иськова
- Рубцы кожи: современные представления об этиопатогенезе, клинике и диагностике18
Д.В. Прохоров, А.А. Щербенёва, М.В. Нгема, М.Б. Испирьян, М.Ю. Кузнецова
- Стратегии контроля ритма и контроля частоты сокращений желудочков при впервые выявленной фибрилляции предсердий25
А.Э. Багрий, О.А. Приколота, К.А. Котова, Н.О. Вашакидзе, Н.Я. Деревянко, О.С. Грицкевич, О.Н. Багрий

В помощь практическому врачу

- Медикаментозная индукция регенерации легких при их поражении COVID-19 инфекцией ...34
В.В. Килесса, Н.В. Жукова, М.Г. Шкадова, Е.А. Костюкова, И.Г. Ульченко, Ю.А. Лутай
- Современные представления о синдроме избыточного бактериального роста39
И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова
- Особенности ведения пациентов с коморбидными заболеваниями на фоне острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.....51
Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, В.В. Килесса

Оригинальные исследования

- Анализ возможных предикторов неэффективного контроля артериальной гипертензии при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии.....57
Т.О. Кот, О.Н. Крючкова
- Клиническая эффективность различных стратегий контроля артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна62
О.В. Котолупова, О.Н. Крючкова
- Особенности проведения стоматологических вмешательств у пациентов с клапанной болезнью сердца67
Д.Ю. Крючков, О.Н. Крючкова, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец
- Воспалительные заболевания пародонта как кардиоваскулярный фактор риска у спортсменов72
В.С. Василенко, И.Н. Антонова, Ю.Б. Семенова, Е.Б. Карповская, А.Б. Шаповалова

Опыт клинициста

- Ишемический инсульт в молодом возрасте вследствие иммунной тромбоцитопении.....77
Е.А. Савчук, С.Э. Меметова, Е.О. Савчук

Contents

Lectures and Reviews

Up-to-date recommendations on the diagnosis and treatment of myocarditis in the context of a coronavirus infection pandemic	5
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova</i>	
Application points of probiotics in the practice of gastroenterologists.....	11
<i>E.V. Maksimova, I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, E.I. Grigorenko, I.A. Iskova</i>	
Skin scars: modern concepts of etiopathogenesis, clinical picture and diagnosis.....	18
<i>A.A. Shcherbeneva, D.V. Prokhorov, M.V. Ngema, M.B. Ispiryan, M.Y. Kuznetzova</i>	
Rate and Rhythm Control Treatment Strategies of Newly Diagnosed Atrial Fibrillation	25
<i>A.E. Bagry, O.A. Prikolota, K.A. Kotova, N.O. Vashakidze, N.Ya. Derevyanko, O.S. Gritskevich, O.N. Bagry</i>	

To help the practitioner

Medicinal induction of lung regeneration in their damage with COVID-19 infection	34
<i>V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, M.G. Shkadova, E.A. Kostyukova, I.G. Ulchenko, Yu.A. Lutai</i>	
Current understanding of bacterial overgrowth syndrome.....	39
<i>I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, E.I. Grigorenko, E.V. Maksimova</i>	
Features of patients with comorbid diseases against the background of acute coronary syndrome without lifting the ST segment treatment.....	51
<i>Y.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itzkova, E.Y. Turna, E.A. Kostyukova, V.V. Kilessa</i>	

Original articles

Analysis of possible predictors of ineffective blood pressure control with two-drug combination therapy	57
<i>T.O. Kot, O.N. Kryuchkova</i>	
Clinical Efficacy of Different Treatment Strategies for Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea	62
<i>O.V. Kotolupova, O.N. Kryuchkova</i>	
Features of dental interventions in patients with valvular heart disease	67
<i>D.Y. Kryuchkov, O.N. Kryuchkova, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets</i>	
Inflammatory periodontal diseases as a cardiovascular risk factor in athletes	72
<i>V.S. Vasilenko, I.N. Antonova, Yu.B. Semenova, E.B. Karpovskaya, A.B. Shapovalova</i>	

Clinician Experience

Ischemic Stroke in a Young Age of Immune Thrombocytopenia	77
<i>E.A. Savchuk, S.E. Memetova, E.O. Savchuk</i>	

Современные рекомендации по диагностике и лечению миокардитов в контексте пандемии коронавирусной инфекции

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

Up-to-date recommendations on the diagnosis and treatment of myocarditis in the context of a coronavirus infection pandemic

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: миокардит, новая коронавирусная инфекция, диагностика, лечение

Резюме

Современные рекомендации по диагностике и лечению миокардитов в контексте пандемии коронавирусной инфекции

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

В Руководстве по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 обращается внимание, что потенциальными проявлениями или осложнениями коронавирусной инфекции могут быть миокардиты и перикардиты, приводящие к острому миокардиальному повреждению. В развитии миокардитов разнообразны вирусные поражения рассматриваются как центральный этиологический фактор, что определяет вероятность развития миокардита у пациентов, перенесших COVID-19.

Современные подходы к диагностике и лечению миокардитов приведены в Клинических реко-

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

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

Лутай Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: lutai2309@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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

Жукова Наталья 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: Corgulmo@yandex.ru

мендациях «Миокардиты», которые разработаны Российским кардиологическим обществом и утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2020 г. Миокардит является групповым понятием, включающим как ряд самостоятельных нозологических единиц, так и проявления других заболеваний. При миокардите развивается иммуновоспалительное поражение миокарда, в основе которого могут быть этиологические факторы инфекционной, токсической, аллергической, аутоиммунной этиологии. В ряде случаев этиология миокардита остается неясной. Клинические проявления миокардитов очень разнообразны и варьируют от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке до злокачественных нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, кардиогенного шока и даже внезапной сердечной смерти. Основополагающим принципом лечения пациентов с миокардитами является терапия, основанная на текущих рекомендациях по лечению острой и хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: миокардит, новая коронавирусная инфекция, диагностика, лечение

Abstract

Up-to-date recommendations on the diagnosis and treatment of myocarditis in the context of a coronavirus infection pandemic

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

In the diagnosis and treatment guide of cardiovascular disease in the context of the COVID-19 pandemic it is noted that myocarditis and pericarditis, resulting in acute myocardial damage, may be potential manifestations or complications of coronavirus infection. In the development of myocarditis, a variety of viral lesions are considered as a central etiological factor, which determines the likelihood of myocarditis development in patients who have undergone COVID-19.

Modern approaches to the diagnosis and treatment of myocarditis are given in the clinical recommendations of «myocarditis», which are developed by the Russian cardiological society and approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2020, myocarditis is a group concept, comprising both a number of independent nosological units and the manifestations of other diseases. Immune and inflammatory lesions of myocardium based on the etiological factors of infectious, toxic, allergic, autoimmune etiology develops in myocarditis. In some cases, the etiology of myocarditis remains unclear. The clinical manifestations of myocarditis are very diverse and vary from asymptomatic flow, light shortness of breath and unfinished pain in the chest until malignant violations of the heart rhythm, heart failure, cardiogenic shock and even sudden cardiac death. The fundamental principle of treatment of patients with myocardials is therapy based on current recommendations for the treatment of acute and chronic heart failure.

Key words: myocarditis, new coronavirus infection, diagnostics, treatment.

Многие пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, в отдаленном промежутке времени продолжают отмечать снижение толерантности к физической нагрузке, одышку, слабость, различные тахикардии, что в большинстве случаев трактуется как проявления постковидного синдрома. Однако, в «Руководстве по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19» обращается внимание, что потенциальными проявлениями или осложнениями коронавирусной инфекции могут быть миокардиты и перикардиты, приводящие к острому миокардиальному повреждению. Отмечается описание случаев острого молниеносного миокардита по данным аутопсии у пациентов с высокой вирусной нагрузкой [1].

Учитывая, что в целом в развитии миокардитов разнообразные вирусные поражения рассматриваются как центральный этиологический фактор, вероятность развития миокардита и особенности его клинических проявлений у пациентов, перенесших COVID-19, привлекает внимание исследователей.

Так, по данным исследования Коган Е.А. с соавторами, получено иммуногистохимическое и морфологическое подтверждение возможности развития у больных с коронавирусной инфекцией лимфоцитарного вирусного миокардита. Отмечается, что особенностью таких миокардитов является сочетание с лимфоцитарным эндо- и перикардитом и коронаритами [2]. По данным небольшого когортного исследования немецких исследователей было показано, что в группе случайно отобранных пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с группой контроля, отмечалось достоверное снижение фракции выброса и увеличение размеров левого желудочка. У этих пациентов по данным МРТ сердца признаки воспаления выявлялись в 60% случаев, а частота фиброза достигала 20%. У пациентов с наиболее выраженными изменениями по данным МРТ сердца проведенная биопсия миокарда показала выраженную лимфоцитарную инфильтрацию [3].

Таким образом наличие симптомов у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, позволяющих заподозрить вирусный миокардит, тре-

бует его диагностического подтверждения и при необходимости лечения. Современные подходы к диагностике и лечению миокардитов в целом приведены в Клинических рекомендациях «Миокардиты», которые разработаны Российским кардиологическим обществом и утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2020 г. [4].

В данных Клинических рекомендациях отмечается, что миокардит является групповым понятием, включающим как ряд самостоятельных нозологических единиц, так и проявления других заболеваний. При миокардите развивается иммуновоспалительное поражение миокарда, в основе которого могут быть этиологические факторы инфекционной, токсической (в т.ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной этиологии. В ряде случаев этиология миокардита остается неясной. Клинические проявления миокардитов очень разнообразны и варьируют от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке до злокачественных нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, кардиогенного шока и даже внезапной сердечной смерти [4].

Внедрение в клиническую практику метода полимеразной цепной реакции показало, что в последние десятилетия вирусная инфекция является самой частой этиологической причиной миокардита. В развитии миокардитов доказана роль энтеровирусов, аденовирусов, вирусов гриппа, вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6), вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, вируса гепатита С, парвовируса. Быстро накапливающаяся информация позволяет предположить, что новая коронавирусная инфекция также может быть этиологической причиной миокардита [5].

Бактериальная причина развития миокардита в настоящее время встречается значительно реже. Наиболее вероятными бактериальными источниками миокардитов являются *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus A*. Особенностью клинической картины бактериальных миокардитов является его «вторичность», т.е. развитие признаков миокардита на фоне основного заболевания [6].

Описаны миокардиты, развивающиеся в результате прямого токсического действия, в т.ч. ряда лекарственных препаратов. К ним относятся гидрохлортиазид, фуросемид, пенициллины широкого спектра действия, ампициллин, азитромицин, сульфаниламиды, тетрациклин, метилдопа, аминофиллин, фенитоин, бензодиазепины, некоторые вакцины. Возможно развитие миокардитов при использовании противоопухолевой терапии, в частности антрациклиновых антибиотиков. Клинической особенностью лекарственных миокардитов является нарастание количества эозинофилов [7].

К неинфекционным миокардитам относятся миокардиты, развивающиеся на фоне системных

заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, а также при трансплантации сердца. К редким аутоиммунным и идиопатическим вариантам относятся некротизирующий эозинофильный миокардит, идиопатический гигантоклеточный миокардит, саркоидоз сердца [8].

В патогенезе вирусного миокардита выделяют три основные фазы. В первую фазу вирус, используя различные биологические механизмы, проникает в клетку миокарда, репликация вируса в клетке приводит к развитию апоптоза и некроза. В результате чего повреждение кардиомиоцитов запускает различные иммунные реакции, которые приводят к развитию воспаления и формированию клеточной инфильтрации миокарда. Вторая фаза является результатом аутоиммунного повреждения клеток миокарда, обусловленного выработкой антител к компонентам кардиомиоцитов. Для третьей фазы характерно последующее ремоделирование миокарда [9].

При постановке диагноза необходимо учитывать, что в МКБ-10 миокардитам соответствуют рубрики I40, I41, и I51.4. Клинические рекомендации 2020 г. допускают применение наряду с МКБ-10 любой доступной для лечебного учреждения классификации. Наиболее часто используется клинко-морфологическая классификация Е. В. Lieberman, в которой наряду с морфологическими Далласскими критериями предлагается несколько клинических вариантов течения миокардитов. Выделяют фульминантный (молниеносный), подострый, хронический активный, хронический персистирующий, гигантоклеточный и эозинофильный миокардиты [4].

Для молниеносного (фульминантного) миокардита характерна тяжелая форма воспалительного поражения миокарда, развивающаяся стремительно, с внезапным дебютом в виде острой сердечной недостаточности, кардиогенного шока или жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, высокой лихорадкой и крайне неблагоприятным прогнозом.

При подостром миокардите дебют заболевания стерт, пациент обращается в связи с сердечной недостаточностью или болевым синдромом. При ультразвуковом исследовании выявляется значительное расширение полостей сердца, снижение сократительной способности миокарда. При биопсии выявляются умеренно выраженные воспалительные инфильтраты. Для этой формы миокардита характерна последующая трансформация заболевания в дилатационную кардиомиопатию (ДКМП).

При хроническом активном миокардите дебют заболевания до развития хронической сердечной недостаточности остается для пациента незаметным. При ультразвуковом исследовании отмечается снижение сократительной способности миокарда. При биопсии миокарда наблюдаются значительные участки фиброза в сочетании с воспалительными инфильтратами. Характерны рецидивы заболевания. Такой клинический вариант также может трансформироваться в ДКМП.

Классификация миокардитов клиники Мэйо (Mayo clinic classification)

Миокардит		
Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Боль в грудной клетке; Суправентрикулярные нарушения ритма; АВ-блокады; Сохранённая сократительная функция сердца; Быстрый ответ на проводимую терапию (1-4 недели).	Умеренно выраженные сохраняющиеся структурные и функциональные изменения миокарда; Нестойкие желудочковые аритмии; Позднее накопление гадолиния в миокарде в отсутствие ремоделирования камер сердца; Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости не регистрируются; Синкопальных состояний нет.	Стойкая декомпенсация кровообращения; Выраженная стойкая дисфункция ЛЖ; Жизнеугрожающие аритмии; Стойкие АВ-блокады на фоне выраженной дисфункции ЛЖ; Рецидивирующие синкопальные состояния.
Прогноз благоприятный	Прогноз неопределенный	Прогноз неблагоприятный

При хроническом персистирующем миокардите дебют заболевания также остается незаметным для пациента, в клинической картине преобладает болевой синдром, сердечная недостаточность менее выражены, чем при хроническом активном миокардите, сократительная способность снижена умеренно, значимой дилатации полостей сердца не отмечается. При гистологическом исследовании биоптатов также наблюдается сочетание воспалительной инфильтрации с участками фиброза. Прогноз при хроническом персистирующем перикардите в большинстве случаев благоприятный.

К тяжелым формам течения миокардита относится гигантоклеточный миокардит, который остро дебютирует, проявляется быстро прогрессирующей, в большинстве случаев рефрактерной к терапии сердечной недостаточностью, а также устойчивыми желудочковыми аритмиями и нарушениями проводимости. В биоптатах выявляются гигантские многоклеточные измененные макрофаги. Прогноз заболевания крайне тяжелый.

Эозинофильный миокардит также начинается остро, в большинстве случаев имеет связь с влиянием различных аллергенов, в том числе лекарственной терапии и вакцинации. Проявления сердечной недостаточности, как правило, при эозинофильном миокардите умеренные. Основной клинической особенностью этого клинического варианта течения миокардита является склонность к образованию пристеночных тромбов в полостях сердца и тромбоэмболическим осложнениям, что обусловлено вовлечением в воспалительный процесс эндокарда. Особенностью гистологической картины является эозинофильное доминирование в воспалительных инфильтратах; в периферической крови может выявляться эозинофилия.

С учетом того, что классификация E. B. Lieberman опирается прежде всего на морфологические признаки миокардита, клинические рекомендации 2020 г. отмечают, что более простой и удобной для формулировки диагноза является классификация клиники Мэйо (Mayo clinic classification), предложенная в 2016 г. [4, 10].

Данная классификация на основании клиниче-

ских проявлений, прежде всего, на основании трех ведущих симптомов – болей в грудной клетке, нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности – делит пациентов на категории низкого, промежуточного и высокого риска (табл. 1).

Наиболее вероятными клиническими сценариями дебюта миокардитов являются:

- дебют под маской острого коронарного синдрома;
- дебют под маской сердечной недостаточности;
- дебют под маской нарушений ритма и проводимости.

При подозрении на миокардит из лабораторных исследований рекомендуются оценка таких неспецифических маркеров воспаления, как СРБ и уровень СОЭ, а также наличие и выраженности эозинофилии. Из биомаркеров некроза более чувствительны к повреждению кардиомиоцитов тропонины Т и I, при этом необходимо учитывать, что их нормальный уровень не исключает диагноз миокардита. Определенную диагностическую ценность имеет исследование сывороточных кардиальных аутоантител, хотя отсутствие их высокого титра также не исключает диагноз миокардита. Проведение вирусологических исследований с целью верификации вирусного миокардита не рекомендуется, т.к. в реальной практике инфицирование некардиотропными вирусами может вызвать появление антител, лабораторно неотличимых от ответа на кардиотропные вирусы.

У пациентов с проявлениями сердечной недостаточности исследование уровня натрийуретического пептида не имеет специфического для миокардита характера, но позволяет оценить тяжесть сердечной недостаточности.

В качестве инструментальных диагностических исследований пациентам с подозрением на миокардит рекомендовано рутинное выполнение ЭКГ, рентгенографии грудной клетки, трансторакальной эхокардиографии. Из визуализирующих методов исследования рекомендовано проведение МРТ миокарда с контрастным усилением [11].

Коронароангиографическое исследование может быть использовано при дифференциальной диагностике миокардита и ишемической болезни сердца.

В клинических рекомендациях 2020 г. сформулированы показания к проведению эндомиокардиальной биопсии, как «золотого стандарта» диагностики миокардитов, основными из них являются:

- гемодинамически нестабильные пациенты с клиникой сердечной недостаточности менее 2 недель с нормальным или дилатированным левым желудочком;
- пациенты с клиникой впервые возникшей сердечной недостаточности продолжительностью от 2 недель до 3 месяцев с дилатированным левым желудочком, рецидивирующими желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами II-III степени или отсутствием ответа на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 недель;
- пациенты с клиникой впервые возникшей сердечной недостаточности продолжительностью более 3 месяцев с дилатированным левым желудочком, рецидивирующими желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами II-III степени или отсутствием ответа на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 недель;
- клиника сердечной недостаточности у пациентов с дилатацией полостей сердца, ассоциированная с аллергическими реакциями и/или эозинофилией;
- клиника сердечной недостаточности у пациентов с указанием в анамнезе на терапию антрациклиновыми препаратами [4,12].

Пациентам, перенесшим коронавирусную инфекцию, как категории потенциального риска развития миокардита, вероятно целесообразно в ближайшие 3-6 месяцев ограничить интенсивные физические нагрузки. Пациент с подозрением на миокардит должен быть госпитализирован в крупный стационар, где есть возможность наблюдения и лечения в условиях реанимационного отделения, т.к. при любом дебюте заболевания может развиваться нестабильная гемодинамика.

Основополагающим принципом лечения пациентов с миокардитами является терапия, основанная на текущих рекомендациях по лечению острой и хронической сердечной недостаточности [13]. Наиболее дискуссионным вопросом остается тактика использования глюкокортикостероидов в лечении миокардитов. Эти препараты обоснованы у пациентов с морфологически подтвержденным гигантоклеточным, эозинофильным миокардитом и у пациентов с аутоиммунными вариантами миокардита, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани. Во всех остальных клинических ситуациях терапия глюкокортикостероидами может быть рассмотрена при неэффективности стандартной терапии у пациентов с умеренной или тяжелой сердечной недостаточностью, жизнеопасными нарушениями ритма и/или проводимости только при наличии гистологического и иммуногистохимического подтверждения воспалительного

заболевания миокарда, а также при отсутствии вирусного генома в биоптатах миокарда. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов ограничено категорией пациентов с сочетанием миокардита и перикардита, при условии отсутствия выраженного нарушения сократительной способности миокарда.

Применение антиаритмической терапии у пациентов с миокардитами рекомендовано только при наличии потенциально опасных или злокачественных нарушений ритма сердца. Наиболее целесообразно применение амиодарона, при его противопоказанности – соталола [4].

Пациентам с острым миокардитом, осложненным сердечной недостаточностью с ФВ < 35% при необходимости постельного режима не менее 3 суток для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендовано применение низкомолекулярных гепаринов. У пациентов с сформированным тромбом в полости желудочков сердца необходимо использование варфарина. У пациентов с фибрилляцией предсердий при уровне риска по шкале CHA2DS2VASc два и более баллов необходимо назначение прямых оральных антикоагулянтов [4].

В острую фазу миокардитов необходимо избегать аэробных физических нагрузок. В период стабилизации состояния пациента рекомендуется постепенное расширение физической нагрузки от низкой до умеренно интенсивной. Методика физической реабилитации должна опираться на документ «Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью» [4, 14].

Литература

1. Шляхто Е. В., Конради А. О., Виллевалде С. В. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19. Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3):1-20.
2. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. Кардиология. 2020;60(7):4-10.
3. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. Published online July 27, 2020.
4. Клинические рекомендации Миокардиты. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. Доступно по: http://scardio.ru/content/Guidelines/2020/clinic_recom_Miokardit.pdf
5. Maisch B., Pankowitz S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. Herz. 2012; 37(6):644-656.
6. Curigliano G. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2012; 23(7):155-166.
7. Cook S.C. et al. Clozapine-Induced Myocarditis: Prevention and Considerations in Rechallenge. Psychosomatics. 2015;56(6): 685-690.
8. Zawadowski G. et al. A contemporary case series of lupus myocarditis. Lupus. 2012; 21(13): 1378-1384.
9. Engler R.J.M. et al. A Prospective Study of the Incidence of Myocarditis/Pericarditis and New Onset Cardiac Symptoms following Smallpox and Influenza Vaccination. PLOS ONE / ed. Horwitz M.S. 2015; 10(3):0118283.
10. Schultz J.C. et al. Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis. Mayo Clin. Proc. 2009; 84(11):1001-1009.
11. Friedrich M.G. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53(17):1475-1487.
12. Cooper L.T. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of

Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2007;28(24. 3076-3093.

13. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. Доступно по: http://scardio.ru/content/Guidelines/2020/clinic_recom_HSN.pdf

14. Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Безрамбекова Ю.А. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):41-66.

Точки приложения применения пробиотиков в практике-врача-гастроэнтеролога

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

Application points of probiotics in the practice of gastroenterologists

E.V. Maksimova, I.L. Klyaritskaia, Y.A. Moshko, E.I. Grigorenko, I.A. Iskova

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

Ключевые слова: пробиотики, антибиотик-ассоциированная диарея, COVID-инфекция, синдром раздраженного кишечника, эрадикация *H. pylori*

Резюме

Точки приложения применения пробиотиков в практике-врача-гастроэнтеролога

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

В своей практической деятельности врачи-гастроэнтерологи могут использовать пробиотики в следующих клинических ситуациях: профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, COVID-инфекция, синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, эрадикация *H. pylori* и другие. В настоящее время перспективными задачами по изучению микробиоты человека являются следующие: изучение состава кишечной микробиоты и ее функций в поддержании здоровья человека; поиск микробных маркеров развития и ранней диагностики заболеваний человека (заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, ожирение, аутоиммунные, системные и онкологические заболевания); изучение оси «микробиота-мозг» и других функциональных систем взаимодействия между микробиотой и хозяином. Для профилактики и повышения эффективности лечения пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта широко применяются пробиотики. В статье приведены результаты исследований, свидетельствующих об эффективности применения пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника, при COVID-инфекции, в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* с целью уменьшения степени выраженности побочных эффектов антибактериальной терапии и повышения приверженности к терапии. В настоящее время не все точки приложения применения пробиотиков изучены. Требуются дальнейшие обширные рандо-

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

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

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

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

мизированные контролируемые исследования для достоверной оценки возможности использования пробиотиков в гастроэнтерологической практике.

Ключевые слова: пробиотики, антибиотик-ассоциированная диарея, COVID-инфекция, синдром раздраженного кишечника, эрадикация *H. pylori*

Abstract

Application points of probiotics in the practice of gastroenterologists

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

In their practice, gastroenterologists can use probiotics in the following clinical situations: prevention of antibiotic-associated diarrhea, COVID infection, irritable bowel syndrome, functional constipation, *H. pylori* eradication, and others. Currently, promising tasks for the study of the human microbiota are the following: study of the composition of the intestinal microbiota and its functions in maintaining human health; search for microbial markers of development and early diagnosis of human diseases (diseases of the cardiovascular and nervous systems, obesity, autoimmune, systemic and oncological diseases); study of the microbiota-brain axis and other functional systems of interaction between the microbiota and the host. Probiotics are widely used to prevent and improve the effectiveness of treatment of patients with diseases of the gastrointestinal tract. The article presents the results of studies showing the effectiveness of the use of probiotics in irritable bowel syndrome, in COVID infection, in *Helicobacter pylori* eradication regimens in order to reduce the severity of side effects of antibiotic therapy and increase adherence to therapy. Currently, not all application points for probiotics have been studied. Further extensive randomized controlled trials are required to reliably evaluate the possibility of using probiotics in gastroenterological practice.

Key words: probiotics, antibiotic-associated diarrhea, COVID infection, irritable bowel syndrome, *H. pylori* eradication

Изучению влияния микроорганизмов кишечника на организм человека сто лет назад положил начало известный русский ученый и лауреат Нобелевской премии Илья Мечников, который выдвинул теорию о том, что молочнокислые бактерии способствуют улучшению здоровья и долголетию. Он также считал, что у человека может наблюдаться «кишечная аутоинтоксикация» и возникающие вследствие ее токсины могут быть выведены или разрушены с помощью замены патогенных кишечных бактерий, например, клостридий, на полезные микроорганизмы [1]. И.И. Мечников считал, что многочисленные разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют духовное и физическое здоровье человека. Илья Ильич Мечников по праву считается основоположником русской микробиологии, иммунологии, геронтологии. Он изучал проблемы старения организма, причины этих процессов и искал способы продлить человеческую жизнь естественными методами, важнейшим из которых считал правильное питание. Мечников изучил связь типа питания и продолжительности жизни в 36 странах и получил удивительный результат: больше всего долгожителей оказалось в Болгарии. Так как он изучал кишечную флору, он связал это с болгарским йогуртом (в Болгарии его также называют кислое молоко «кислое молоко»). В своих трудах он стал представлять широкой общественности полезность болгарского йогурта. Мечников разработал диету с

добавлением молока, ферментированного бактерией, которую он назвал «Болгарской палочкой» [2]. Появление термина «пробиотики» можно отнести к 1965 г., когда Лилли и Стиллуэлл предложили данный термин и дали следующее определение: «Пробиотики – препараты, стимулирующие рост других микроорганизмов».

С тех пор знания о бактериальных препаратах ушли далеко вперед. В настоящее время используется следующая терминология:

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве, оказывают положительный эффект на здоровье хозяина.

Пребиотики – это невсасываемые вещества, которые оказывают положительный физиологический эффект на хозяина, селективно стимулируя необходимый рост или активность кишечной микрофлоры

Синбиотики – это продукты, содержащие пробиотики и пребиотики.

Метабиотики — продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, не содержащие живых бактерий [3, 4].

Схожие определения пробиотиков сформулировала Продовольственная и Сельскохозяйственная организация Объединенных Наций и Всемирная организация здравоохранения: «Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [1, 3, 5].

В течение последних 20 лет растет интерес к роли

микрофлоры кишечника в поддержании здоровья желудочно-кишечного тракта, а также возможности применения пробиотиков при лечении гастроэнтерологических заболеваний.

В настоящее время теме микрофлоры кишечника посвящены следующие клинические рекомендации: «Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых» (2020 г.) [6]; «Клинические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) по применению пробиотиков для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта» (2020 г.) [7]; «Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19» (2020 г.) [8].

В своей практической деятельности врачи-гастроэнтерологи могут использовать пробиотики в следующих клинических ситуациях: профилактика антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), COVID-инфекция, синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный запор, эрадикация *H. pylori* и другие [4, 6].

В настоящее время перспективными задачами по изучению микробиоты человека являются следующие: изучение состава кишечной микробиоты и ее функций в поддержании здоровья человека; поиск микробных маркеров развития и ранней диагностики заболеваний человека (заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, ожирение, аутоиммунные, системные и онкологические заболевания); изучение влияния рациона на функции кишечной микробиоты (поиск «идеальных» нутриентов для человека); изучение оси «микробиота-мозг» и других функциональных систем взаимодействия между микробиотой и хозяином; разработка новых подходов к терапии внутренних органов с позиции кишечной микробиоты (пробиотики, антимикробные агенты, генномодифицированные штаммы, фекальная трансплантация и др.) [9, 10, 11].

Основные функции пробиотиков:

- поддержка колонизационной резистентности
- метаболизм пищевых субстратов
- утилизация конечных метаболитов,
- продукция субстратов, необходимых для макроорганизма
- регуляция местного и адаптивного иммунного ответа [4, 5, 6].

В соответствии с микробиологическими стандартами и законодательными требованиями РФ пробиотики на территории РФ могут быть зарегистрированы как биологически активные добавки (БАД) или лекарственные средства (ЛС). К проби-

отикам, зарегистрированным на территории РФ в качестве БАД для взрослых, относятся бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Escherichia* и грибы рода *Saccharomyces*, к пробиотикам, зарегистрированным в качестве ЛС – бактерии рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* и *Enterococcus* и грибы рода *Saccharomyces* [6].

Пробиотики и СРК.

Согласно данным статистики, каждый десятый житель планеты страдает СРК. По данным разных авторов, распространенность СРК колеблется от 3% до 28% в различных странах. Пациенты с СРК – в основном люди трудоспособного возраста (20-40 лет). У женщин встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин. Прямые и непрямые расходы, связанные с СРК, сравнимы с расходами, связанными с вирусом гриппа. Вероятность купирования симптомов заболевания при наблюдении в течение 12-20 мес. составляет 38%. Несмотря на то, что СРК не оказывает влияния на смертность, заболевание может существенно ухудшать качество жизни пациентов и приводит к значительным прямым и косвенным затратам на лечение и диагностику [12, 13].

Исследование, проведенное во второй половине 2016 г. в Хьюстоне и опубликованное в 2018 г., целью которого было оценить влияние СРК на качество жизни пациентов, включало 1,311 пациента с СРК и 331 врача, который занимался терапией этих пациентов. В ходе исследования были получены следующие результаты: СРК значительно снижает качество жизни пациентов (основные аспекты: производительность труда и социальная жизнь). Большинство пациентов (60%) описали свои симптомы как «крайне надоедливые». Более 50% отметили, что, как минимум, 1 раз в неделю симптомы СРК влияют на трудоспособность и личную жизнь. Только 37% сообщили, что удовлетворены или полностью удовлетворены доступными методами лечения [14].

В таблице 1 приведены пробиотические штаммы, эффективные при СРК [12, 13, 15-20].

Таким образом, по результатам исследований, пробиотики уменьшают выраженность абдоминальной боли и вздутия живота, а также увеличивают показатели уровня качества жизни у пациентов с СРК.

Пробиотики и антибиотик-ассоциированная диарея

Антибиотик-ассоциированный синдром (ААС) является одним из наиболее распространенных побочных эффектов приема антибиотиков. На долю ААД приходится 6-7% случаев диареи. Коррекция микробиотических нарушений, возникающих на фоне АБТ, позволяет избежать развития дисбиоза и связанных с ним нарушений деятельности ЖКТ.

Табл. 1

Пробиотические штаммы, эффективные при СРК

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	1 x 10 ¹⁰ КОЕ x 1 раз в день	2	Уменьшение выраженности боли в животе	P. Ducrotte et al., 2012, A.C. Ford et al., 2014
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, штамм <i>S. cerevisiae</i>	5 x 10 ⁹ КОЕ x 2 раза в день	2	Улучшение качества жизни пациентов с СРК	C.H. Choiet al., 2011
<i>Bifidobacterium longum</i> (infantis)35624	1 x 10 ⁸ КОЕ x 1 раз в день	2	Субъективное уменьшение общих симптомов СРК	P.J. Whorwell et al., 2006 P. Moayyedi et al., 2010
<i>Lactobacillus animalis</i> lactis B ₁₂ , <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> подвид <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 x 10 ⁹ КОЕ x 2 раза в день	3	Уменьшение выраженности абдоминальной боли и метеоризма	E. Jafariet al., 2014
<i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7485 19 <i>Pediococcus acidilactici</i> CECT7483	1-2 x 10 ⁹ КОЕ в день (каждого штамма)	2	Улучшение качества жизни пациентов с СРК (опросник IBS-QoL)	V. Lorenzo-Zúñiga et al., 2014
<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1 капсула (250 мг) x 2 раза в день	2	Уменьшение клинических симптомов и устранение синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с СРК с запором	V. Ivashkin et al., 2015

Табл. 2

Пробиотические штаммы, увеличивающие эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Комментарий	Ссылки
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6 x 10 ⁹ КОЕ x 2 раза в день*; 1 x 10 ⁸ -10 ⁹ КОЕ x 2 раза в день	2	*Уменьшение побочных эффектов при терапии первой линии	Y. Dang et al., 2014, V. Ojetti et al., 2012
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, штамм <i>S. cerevisiae</i>	5 x 10 ⁹ КОЕ x 2 раза в день	1	Уменьшение побочных эффектов при эрадикационной терапии	Y. Dang et al., 2014
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 x 10 ⁸ КОЕ x 3 раза в день	2	Уменьшение побочных эффектов при терапии второй линии с применением левофлоксацина	V. Ojetti et al., 2012

Пробиотическая коррекция может быть безопасным и экономически эффективным методом профилактики ААС. Предполагается, что пробиотики могут предотвращать диарею, поддерживая кишеч-

ную флору и ферментацию углеводов, нарушая потенциальный механизм заболевания и/или конкурентно подавляя рост патогенов [21, 22].

В Кокрейновском обзоре 2015 г. проанализирова-

ны 23 исследования (3938 участников), в которых принимали АБП, в основном аминопенициллины, цефалоспорины, клиндамицин. Испытания включали лечение либо *Bacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium butyricum*, *Lactobacilli* spp., *Lactococcus* spp., *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces* spp., либо *Streptococcus* spp. поодиночке или в комбинации. Частота ААД в пробиотической группе составила 8% по сравнению с 19% в контрольной группе. По результатам метаанализа пробиотический эффект был достоверно доказан [21-24].

В метаанализ S. Blaabjerg et al. включены данные из 17 исследований (3631 пациент), показывающие, что пробиотики могут снижать риск развития ААД на 51%. Наиболее эффективным пробиотическим штаммом оказался *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG).

Также было представлено предварительное доказательство возможной зависимости доза — реакция, с учетом того, что более высокие дозы были связаны с меньшим количеством случаев ААД ($>5 \times 10^9$ КОЕ = 3,6% против $< 5 \times 10^9$ КОЕ = 8,9%; $p < 0,002$).

Эти данные подтверждают заключение, основанное на результатах 25 исследований 13 пробиотиков, в которых было определено пороговое значение дозы: в исследованиях с дозой ниже 1010 КОЕ пробиотики, как правило, были неэффективны [21-24].

Пробиотики и эрадикация инфекции *H. pylori*.

Согласно международным и национальным рекомендациями консенсусам, пациентам с инфекцией *Helicobacter pylori* должна быть назначена эрадикационную терапию, с целью минимизации риска отдаленных осложнений, включая язвенную болезнь, аденокарциному желудка и MALT-лимфому. Важный фактор, снижающий эффективность эрадикации, — возникновение побочных явлений, среди которых чаще всего отмечаются диарея, запор, вздутие живота, тошнота, боль в животе, горечь во рту, дисгевзия, изменения кишечной флоры, нарушение функции печени и грибковая инфекция [25]. Частота побочных реакций колеблется от 5 до 30% и в ряде случаев приводит пациента к решению досрочно закончить лечение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что пробиотики могут играть двойную роль в борьбе с инфекцией *H. pylori*, не только уменьшая выраженность побочных эффектов от проведения антибактериальной терапии со стороны желудочно-кишечного тракта, но и увеличивая процент успешной эрадикации (табл. 2) [26, 27].

Пробиотики и COVID-инфекция

Результаты исследований свидетельствуют о высокой частоте встречаемости гастроинтестинальных симптомов среди пациентов с инфекцией

COVID-19, среди которых на первом месте стоит диарея. Так, наиболее частыми желудочно-кишечными симптомами среди 2477 пациентов с инфекцией COVID-19 в 17 исследованиях были диарея (7,8%) с последующей тошнотой и/или рвотой (5,5%) [28]. В метаанализе 60 исследований ($n=4243$) общая распространенность всех желудочно-кишечных симптомов составила 17,6%. В метаанализе 47 исследований ($n=10890$) распространенность гастроэнтерологических симптомов составила: диарея — 7,7%, тошнота/ рвота — 7,8%, боль в животе — 2,7%. Возможные дисбиотические кишечные расстройства могут быть фактором худшего исхода инфекции COVID-19. Нарушение микрофлоры кишечника ведет к неблагоприятному течению хронических легочных заболеваний, особенно у госпитализированных пациентов [29]. У пациентов, которым проводится антибактериальное и противовирусное лечение инфекции SARS-CoV-2, рекомендовано учитывать возможность изменения микробиоценоза кишечника. Некоторые лекарственные препараты, используемые в лечении COVID-19, могут иметь неблагоприятное воздействие на микробиоценоз. Применение азитромицина, а также комбинации ритонавира и лопинавира может спровоцировать тяжелую диарею, дисбиоз кишечника, особенно при поступлении в стационар. Цефтриаксон и другие антибиотики способствуют развитию дисбиотических нарушений и псевдомембранозного колита [28-30].

Целью исследования, проведенного нашими римскими коллегами в 2020 г., было изучить эффективность пробиотиков в терапии COVID-19 за счет иммунорегулирующих свойств [31]. В исследование было включено 70 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19. Основными симптомами у пациентов были лихорадка выше $37,5^{\circ}\text{C}$, одышка, при которой требовалась неинвазивная кислородная поддержка, и кашель. У половины пациентов наблюдалась диарея, однако её тяжесть и длительность не уточнялись. Степень поражения легких у всех больных по данным компьютерной томографии органов грудной клетки составляла более 50%. Все пациенты получали стандартное лечение гидроксихлорохином, азитромицином и тоцилизумабом по отдельности или в комбинации. Больные были рандомизированы на 2 группы: одна группа (42 человека) получала лишь стандартное лечение, а вторая (28 человек) в дополнении к стандартному лечению получала пробиотик, содержащий штаммы *Streptococcus thermophilus* (DSM 32345), *Lactobacillus acidophilus* (DSM 32241), *L. helveticus* (DSM 32242), *L. paracasei* (DSM 32243), *L. plantarum* (DSM 32244), *L. brevis* (DSM 27961) и *Bifidobacterium lactis* (штаммы DSM 32246 и DSM. 32247). Обе группы не отличались между собой по полу, возрасту, количеству больных с диареей, длительности госпитализации и тактике лечения. После рандомизации осуществлялась динамическая оценка состояния пациентов на протяжении 7 дней. Результаты

исследования: в течение 72 часов почти у всех принимавших пробиотик пациентов наблюдалось купирование диареи и значительное снижение выраженности общих симптомов заболевания (общая слабость, миалгия, головная боль, кашель, лихорадка, одышка). В группе пациентов, которые не получали пробиотическую поддержку, положительная динамика симптомов COVID и диареи была отмечена менее чем у половины больных, и лишь к концу периода наблюдения. По сравнению с пациентами, которые получали пробиотик, больным контрольной группы чаще требовался перевод в отделения интенсивной терапии, а смертность в группе таких больных была выше [32].

Заключение

Состояние иммунной системы и микрофлоры кишечника несомненно влияет на степень риска заболевания COVID-19, а также степень тяжести протекания данной болезни. Существует системный подход в плане восстановления микробиома кишечника.

Изменения в составе микрофлоры кишечника оказывают влияние на развитие симптомов заболеваний различных органов и систем, не только гастроэнтерологических. Для профилактики и повышения эффективности лечения пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта широко применяются пробиотики.

В настоящее время не все точки приложения применения пробиотиков изучены. Требуются дальнейшие обширные рандомизированные контролируемые исследования для достоверной оценки возможности использования пробиотиков в гастроэнтерологической практике.

Литература

1. Клярская И.А., Мошко Ю.А., Максимова Е.В. Современные концепции применения пробиотиков в гастроэнтерологии // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 1. – С. 9-19
2. Попов Н. Н., Колотова Т. Ю. Научные идеи Мечникова и современность // Анналы Мечниковского института. – 2015 – № 3 – С. 75-98.
3. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-russian-2008.pdf>
4. Davani-Davari D, Negahdaripour M., Karimzadeh M., Seifan M., Mobkam M., Masoumi S. J., Berenjian A., Ghasemi Y. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019; 8(3): 92. DOI: 10.3390/foods8030092
5. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015, 52 (12): 7577-87. DOI:10.1007/s13197-015-1921-1
6. В.Т. Пивакин, И.В. Маев, Д.П. Абдулганеева и соавт. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2020; 30(2), с. 76-89
7. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)34729-6/full-text](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)34729-6/full-text)
8. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.П., Сас Е.П., Саликова С.П., Губонина И.В., Ткаченко Е.П., Ситкин С.П., Лазебник А.Б., Голованова Е.В. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая

гастроэнтерология. 2020;(7):4-51. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-74-51>

9. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, et al. Probiotics reduce mortality and morbidity in preterm, low-birthweight infants: a systematic review and network metaanalysis of randomized trials. *Gastroenterology* 2020; 159:467-480. *Natl Health Stat Report* 2015 Feb 10;(79):1-16.
10. Vaughn BP, Rank KM, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation: current status in treatment of GI and liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:353-361.
11. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, et al. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One* 2018;13: e0209205.
12. Ducrotte P, Savant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18(30):4012-8.41. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4012.
13. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., Soffer E.E., Spiegel B.M., Moayyedi P. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547-1561; quiz 1546, 1562. DOI: 10.1038/ajg.2014.202.
14. Синдром раздраженного кишечника // Репринт из книги «Клинические рекомендации. Колопроктология». 2-е издание, исправленное и дополненное, под редакцией чл.-кор. РАН Ю.А. Шельгина, М.Г.ЭТАР-Медиа, 2017. – 36 с.
15. Choi C.H., Jo S.Y., Park H.J., Chang S.K., Byeon J.S., Myung S.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(8):679-83. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318204593e.
16. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., Bond Y., Charbonneau D., O'Mahony L., Kiehl B., Shanahan F., Quigley E.M. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1581-90. 47. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x
17. Moayyedi P, Ford A.C., Talley N.J., Cremonini F, Foxx-Orenstein A.E., Brandt L.J., Quigley E.M. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59(3):325-32. DOI: 10.1136/gut.2008.167270.
18. Jafari E., Vahedi H., Merat S., Momtahn S., Riabi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med*. 2014;17(7):466-70. doi: 0141707/ AIM.003.25
19. Lorenzo-Zúñiga V., Llop E., Suárez C., Álvarez B., Abreu L., Espadaler J., Serra J. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26): 8709-8716. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8709>
20. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebocontrolled Trial. *American Journal of Clinical Medicine Research*, vol. 3, no. 2 (2015): 18-23. DOI: 10.12691/ajcmr-3-2-1.
21. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N.V., Shanman R., Johnson B., Shekelle P.G. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959-69. DOI: 10.1001/jama.2012.3507.
22. Cimperman L., Bayless G., Best K., Diligente A., Mordarski B., Oster M., Smith M., Vataakis F., Wiese D., Steiber A., Katz J. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(9):785-9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182166a42.
23. Onwehand A.C., Dong Lian C., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T. Miller L.E. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014 Jan 16;32(4):458-63. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053.
24. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M. Randomised placebocontrolled double blind multicenter trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus L-A-5 and Bifidobacterium BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India*. 2013 Oct;61(10):708-12.
25. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M. Randomised placebocontrolled double blind multicenter trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus L-A-5 and Bifidobacterium BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India*. 2013 Oct;61(10):708-12.
26. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
27. Ojetti V., Bruno G., Ainora M.E., Gigante G., Rizzo G., Roccarina D., Gasbarrini A. Impact of Lactobacillus reuteri Supplementation on An-

ti-Helicobacter pylori Levofloxacin-Based SecondLine Therapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:740381. DOI: 10.1155/2012/740381

28. Suresh Kumar VC, Mukherjee S, Harne PS, et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000417. doi:10.1136/bmjgast-2020-000417

29. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2011335. Published 2020 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335

30. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25;:]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X

31. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, Ruberto F, Rossi G, Celani L, Scagnolari C, Mastropietro C, Trinchieri V, Recchia GE, Mauro V, Antonelli G, Pugliese F and Mastroianni CM (2020) Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Front. Med.* 7:389. doi: 10.3389/fmed.2020.00389

Рубцы кожи: современные представления об этиопатогенезе, клинике и диагностике

Д.В. Прохоров, А.А. Щербенёва, М.В. Нгема, М.Б. Испирьян, М.Ю. Кузнецова

Skin scars: modern concepts of etiopathogenesis, clinical picture and diagnosis

A.A. Shcherbeneva, D.V. Prokhorov, M.V. Ngema, M.B. Ispiryan, M.Y. Kuznetzova

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

Ключевые слова: этиопатогенез рубцов, рубцы кожи, патоморфология рубцов, классификация рубцов, диагностика рубцов.

Резюме

Рубцы кожи: современные представления об этиопатогенезе, клинике и диагностике

Д.В. Прохоров, А.А. Щербенёва, М.В. Нгема, М.Б. Испирьян, М.Ю. Кузнецова

Процесс заживления ран – это сложная последовательность хорошо организованных биохимических и клеточных явлений, направленных на восстановление целостности кожи. Любое нарушение или несбалансированное распределение этих процессов, зависящих от неблагоприятных условий заживления раны и/или усиленной (гиперергической) реакции соединительной ткани на травму, может привести к ненормальному заживлению ран, образованию патологических рубцов. Впоследствии это снижает качество жизни пациентов и уровень их социальной адаптации за счёт формирования выраженных косметических дефектов на открытых участках кожи и субъективных симптомов, что вынуждает пациентов, особенно женщин, обращаться к пластическому хирургу или косметологу. В данном обзоре представлены современные данные об этиопатогенезе рубцов кожи, подробно освещена проблема формирования симптомокомплекса, сопровождающего процесс патологического рубцевания. Представлены основы дифференциальной диагностики келоидных и гипертрофических рубцов, а также наиболее актуальные на сегодняшний день подходы к классификации и оценке степени тяжести рубцовых проявлений. Приведенные данные о диагностике типов рубцовых деформаций позволяют прогнозировать качество рубцевания и ожидаемую эффективность коррекции, помогают предпринять профилактические меры, снижающие риски развития келоида.

Ключевые слова: этиопатогенез рубцов, рубцы кожи, патоморфология рубцов, классификация рубцов, диагностика рубцов.

Прохоров Дмитрий Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: d_prokhorov@ukr.net

Щербенёва Анна Александровна, врач – ординатор по специальности «Дерматовенерология» кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: Anna.AS – night@yandex.ru.

Нгема Мария Владимировна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

Испирьян Михаил Борисович – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

Кузнецова Марина Юрьевна – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

Skin scars: modern concepts of etiopathogenesis, clinical picture and diagnosis

A.A. Shcherbeneva, D.V. Prokhorov, M.V. Ngema, M.B. Ispiryan, M.Y. Kuznetzova

The wound healing process is a complex sequence of well-organized biochemical and cellular phenomena aimed at restoring the integrity of the skin. Any disturbance or unbalanced distribution of these processes, which depends on unfavorable conditions for wound healing and / or an enhanced (hyperergic) reaction of the connective tissue to injury, can lead to abnormal wound healing and the formation of pathological scars. As a result, this reduces the quality of life of patients and the level of their social adaptation due to the formation of pronounced cosmetic defects in open areas of the skin and subjective symptoms, forcing patients, especially women, to turn to a plastic surgeon or cosmetologist. In this review, modern data on the etiopathogenesis of skin scars are presented, the problem of the formation of a symptom complex accompanying the process of pathological scarring is discussed in detail. The fundamentals of differential diagnosis of keloid and hypertrophic scars, as well as the most relevant today approaches to the classification and assessment of the severity of cicatricial manifestations are presented. The data presented on the diagnosis of types of cicatricial deformities make it possible to predict the quality of scarring and the expected effectiveness of correction, help to take preventive measures that reduce the risks of developing keloid.

Key words: etiopathogenesis of scars, skin scars, pathomorphology of scars, classification of scars, diagnosis of scars.

Лечение и профилактика возникновения рубцов кожи является одной из фундаментальных проблем современной дерматокосметологии. Методы лечения патологических рубцов кожи многочисленны. Однако, неадекватный подход к терапии, без предварительной полноценной диагностики, учёта этиологии, клинко-морфологической структуры и сроков существования рубцовых дефектов, как правило, приводит к рецидивам и усиленному росту рубцовой ткани или отсутствию клинически значимого эффекта [1, 2, 15].

Патоморфологический процесс.

Ткань, представляющая рубец, складывается из волокон коллагена и незначительного количества эластиновых и ретикулярных волокон. В межклеточном веществе наблюдается небольшое количество гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов. Среди клеточных элементов преобладают фибробласты, которые являются основным функциональным элементом соединительной и рубцовой ткани. Кроме того, в рубцах присутствуют плазматические, лимфоидные и тучные клетки [3, 12, 16].

Процесс формирования рубца состоит из 3 фаз: фаза экссудации и воспаления, фаза пролиферации, фаза реорганизации.

В 1-ю фазу – экссудации и воспаления (первые 48-72 ч после повреждения ткани) – происходит активация системы свертываемости крови и образование тромбоцитарно-фибринового сгустка на месте повреждения, что приводит к остановке кровотечения и созданию временной матрицы, состоящей из гликопротеинов (коллаген), протеогликанов и гиалуроновой кислоты, служащей основой для синтеза соединительной ткани. В дальнейшем

на фоне фибринолиза и разрушения тромбоцитов происходит выброс многочисленных факторов роста (трансформирующий фактор роста β , эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста тромбоцитов и др.) и аттракция нейтрофилов, фагоцитирующих чужеродные частицы и активирующих кератиноциты и макрофаги.

Во 2-ю фазу – пролиферации (до 6 недель) – происходит формирование молодой соединительной ткани, богатой сосудами и клетками, и синтез коллагена фибробластами. Особенностью данной фазы является преобладание в тканях послеоперационного рубца эмбрионального коллагена (III типа), представляющего собой тонкие волокна и характеризующегося эластичностью и хорошей растяжимостью. В дальнейшем коллаген III типа замещается на менее эластичный коллаген I типа. Одновременно с этим миофибробласты синтезируют белки актин и десмин, улучшающие сближение краев раны.

В 3-ю фазу заживления раны – фазу реорганизации (в течение 1 года и более) – происходит синтез сократительных белков и различных компонентов внеклеточного матрикса фибробластами. Фибробласты, тучные клетки и макрофаги синтезируют матриксные металлопротеиназы, которые разрушают компоненты внеклеточного матрикса. Таким образом, в фазе реорганизации осуществляется поддержка баланса между синтезом и деструкцией коллагена, что приводит к формированию нормального рубца [4, 5, 26, 32].

Гистологическая картина физиологического рубцевания включает три стадии и дает врачу дополнительную информацию о состоянии рубцовой ткани на различных сроках:

1-я стадия – фибробластическая – продолжается до 30 суток, она характеризуется появлением юных фибробластов, обилием сосудов.

2-я стадия – волокнистая – формируется к 33-м суткам с момента нанесения травмы; характеризуется присутствием зрелых фибробластов и накоплением в рубцовой ткани волокнистых конструкций, в первую очередь – коллагеновых волокон.

3-я стадия – гиалиновая – формируется к 42-м суткам; характеризуется уменьшением количества клеток и сосудов [5, 6, 13].

Изучив стадии рубцевания, можно провести тщательную диагностику и разработать эффективный план лечения.

Классификация

В настоящее время известно более 15 вариантов классификаций рубцов кожи [6]. В последние годы в большинстве классификаций выделяют следующие категории рубцов:

1. по объему новообразованной соединительной рубцовой ткани:

- ✓ нормотрофические;
- ✓ атрофические;
- ✓ гипертрофические:
 - линейные гипертрофические рубцы;
 - широко распространяющиеся гипертрофические рубцы;
 - ✓ келоидные:
 - малые келоидные рубцы;
 - крупные келоидные рубцы.

2. по активности роста:

- фибробластические (активные, растущие);
- фиброзные (стабильные).

3. по давности возникновения рубцовой ткани:

- молодые;
- старые.

4. по глубине залегания рубцовой ткани:

- поверхностные;
- глубокие.

Данная классификация применима как к рубцам малой площади, так и к рубцам большой площади, некоторые из которых на первом этапе могут быть улучшены с помощью хирургических методов [6, 7, 17, 22]. Затем, такие пациенты обращаются к дерматокосметологам, которые и работают с рубцами в дальнейшем [7].

Клинико-морфологические параллели рубцов кожи различного вида

В зависимости от локализации, площади и глубины деструктивных изменений, рубцы могут иметь различные клинические проявления [8, 9].

Нормотрофический рубец представляет собой аккуратную, линейную тонкую белесую полоску, по

цвету практически не отличается от здоровой кожи, располагается в пределах раны, по высоте соответствует уровню поверхности кожи, не содержит сосудов, безболезненный. Нормотрофические рубцы в большинстве случаев является исходом заживления поверхностных ран, а также ровных разрезов на коже при оперативных вмешательствах [10, 13, 27].

Атрофический рубец – это безболезненный тонкий, сморщенный, плоский рубец с просвечивающимися сосудами, создает эффект «-» ткани. Атрофические рубцы располагаются в пределах раны, ниже уровня поверхности здоровой кожи. Атрофические рубцы чаще гипертрофических и келоидных рубцов [11, 13].

Гипертрофический рубец представляет собой гладкую, плотную, но не упругую структуру, которая возвышается над уровнем поверхности кожи в связи с большим скоплением коллагена и создает эффект «+» ткани, безболезненны, богаты сосудами, подвижны. Гипертрофическая рубцовая ткань формируется за несколько недель, а затем и плавно прекращается рост и со временем нормализуется. Гипертрофические рубцы не выступают за границы раневого дефекта [11, 13, 24].

Келоидный рубец считается неблагоприятным результатом рубцевания, по большей части, требующим обязательной коррекции, образуется обычно за несколько месяцев, регрессирует редко. Представляет собой новообразование неправильной формы, имеет бугристую поверхность, богат сосудами, болезненный. Келоидный рубец выходит за пределы раны и выступает над поверхностью окружающей ткани, что связано с прохождением в тканях атипичных патофизиологических процессов рубцевания. При формировании келоидного рубца, в отличие от физиологического процесса заживления раны отмечается более длительный и активный синтез коллагена, фибробласты повреждены, наблюдается излишний уровень выработки цитокинов, контроль кератиноцитов над фибробластами нарушен, вследствие чего процесс апоптоза заторможен [11, 30].

Келоиды делятся на две группы:

- истинные (или самопроизвольные);
- рубцовые (или ложные).

Самопроизвольные келоиды – это, так называемая, келоидная болезнь – заболевание, проявляющееся образованием на коже келоидов вне связи с травмой или воспалением (иногда они появляются на месте ушибов или в местах давления). Это крайне редкая патология, этиология которой до сих пор не установлена. Описан ряд синдромов, ассоциированных с образованием келоидов [12, 14, 30].

После эпителизации очагов поражения, на фоне прекращения воспалительной реакции пациенты замечают уплотнение, которое часто оценивают как остаточные явления после воспаления. В ожидании естественного процесса рассасывания «инfiltrата» обращаются к врачу, когда уплотнение

уже трансформируются в плотный, выступающий над поверхностью кожи валик или образование с экзофитным ростом значительных размеров, хрящевидной плотности, нередко – синюшно-красного цвета. Возможно возникновение келоидных рубцов без предшествующего воспаления через 1-2 года после операции, травмы или прокола ушных раковин и т.д. [13, 26, 30].

На гладкой коже келоидные рубцы нередко приобретают причудливые очертания, совершенно другой формы, чем предшествующая травма или очаг воспаления. Это связано с распространением келоидного процесса по линиям растяжения кожи (линии Лангера). Иногда келоидный рубец как бы входит в здоровую кожу удлиненными тяжами – «ножки краба» [14]. Большие по площади келоидные рубцы (после ожогов и т. д.) часто приводят к образованию келоидных контрактур; цвет рубца при этом колеблется от ярко красного до синюшного. Молодые рубцы отличаются высокой плотностью, старые келоиды – хрящевидной плотностью [15, 23, 30].

Этиопатогенез рубцов

Причинами избыточного образования фиброзной ткани и возникновения гипертрофических и келоидных рубцов являются:

- затяжное воспаление: к местным факторам риска образования и развития объемных рубцов относятся отсроченное заживление ран, глубина раны и, что наиболее важно, механические силы, такие как натяжение кожи, вызванное растяжением. Об этом свидетельствует тот факт, что келоиды проявляют сильную предрасположенность к участкам тела с сильным и/или повторным растяжением кожи, а именно, к передней части груди, плеча, дельтовидной мышцы, челюсти и уха. Напротив, келоиды редко встречаются в областях, где редкое растяжение кожи, таких как кожа головы или передние большеберцовые кости. Натяжение кожи также может объяснить, почему келоиды на доминирующих участках часто имеют характерные модели роста, а именно, коготь бабочки и краба на груди и гантель на плече [16, 22];

- генетическая предрасположенность (могут наследоваться по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью);

- эпигенетические механизмы: факторы окружающей среды, которые формируют экспрессию генов посредством эпигенетических механизмов, играют важную роль в келоидном фиброзе. Эти механизмы включают некодирующие РНК и метилирование ДНК;

- эндокринопатии;
- гипертония (повреждает кровеносные сосуды, тем самым усиливая воспаление в местной ткани);
- дисбаланс состояния иммунной системы;
- нарушение регуляторных функций центральной нервной системы;

- расовая предрасположенность (чаще встречаются у темнокожих и азиатов);

- фототип кожи;

- техника проведения оперативного вмешательства, мастерство хирурга и т. д. [16, 25, 26, 31, 33].

Наиболее частыми причинами формирования рубцов и нарушений естественной пигментации кожи, встречающимися в практике дерматологов и косметологов, являются: акне, постакне, демодекоз, пиодермиты, осложнения после введения филлеров и т. д.

Последствия акне, постакне:

- атрофические рубцы: точечные атрофические (ice pick scars) рубчики, угловатые, Z-образные, круговые, смешанные и т. д.;

- гипотрофические рубцы;

- гипертрофические рубцы;

- келоидные рубцы;

- эритематозные или пигментные пятна;

- атеромы или милиумы и т. д. [17, 25, 26].

Стрии (син.: «растяжки», атрофия кожи полосовидная, полосовидная атрофодермия, striae distensae, striae gravidarum) – своеобразная атрофия кожи в виде узких запавших волнистых полос, локализующихся преимущественно в местах наибольшего растяжения кожи. Это серьезный косметический дефект чаще бывает на коже молодых людей, которых очень волнует эстетический вид их тела [18,19].

Стрии могут быть симптомом различных заболеваний, таких как синдром Марфана, дизэнцефальный синдром, адреналовая гиперплазия, юношеский гиперкортицизм, гиперкортицизм, болезнь Иценко–Кушинга, а также могут развиваться на фоне приема анаболических гормонов у спортсменов [19, 25].

Стрии появляются:

- у спортсменов – в области плечевого пояса, бедер;

- у женщин во время беременности – на животе, молочных железах;

- у женщин, резко набравших вес, – на бедрах, в области талии, ягодицах и т. д.

Предполагается, что в патогенезе стрий одним из самых существенных факторов является снижение синтеза коллагена и эластина фибробластами при сохранении способности синтезировать металлопротеазы (коллагеназу, эластазу). В спектре клеток фибробластического ряда преобладают фиброкласты, синтезирующие ферменты, разрушающие коллаген и эластин, – белки, поддерживающие прочность кожи. В результате при перерастяжении кожи, вызванной одной из вышеперечисленных причин, происходит разрыв, разрушение сетчатого слоя дермы при сохранении эпидермиса. Рвутся сосуды, коллагеновые и эластические волокна, в коже возникает «провал» [20, 25, 27].

Гистологическая картина «молодых стрий» зависит от срока существования. Ткань стрий представ-

ляет собой разорванный волокнистый каркас дермы (в первую очередь, разорванные коллагеновые волокна). По мере «старения» стрий их гистологическое строение приближается к строению физиологических рубцов [21].

Клиника: на бёдрах, ягодицах, груди, животе появляются красно-синюшные полосы, расположенные чаще всего либо радиально (на молочных железах, животе), либо параллельно. Стрии могут быть единичными и множественными (длина их колеблется от 1-1,5 см до 8-10 см, ширина – от 1-2 мм до 5-6 мм). Клиническая картина стрий зависит от степени растяжения, морфологических свойств кожи, гормонального фона, сопутствующей патологии.

Цвет стрий постепенно в течение нескольких месяцев меняется от яркого розово-синюшного до белёсого с перламутровым оттенком. До 6 месяцев стрии считаются «молодыми», после 6 месяцев – «старыми». Рельеф кожи над стриями может иметь разную конфигурацию – либо стрии расположены вровень с кожей, либо имеют втянутый рельеф, либо выпуклый [22, 25, 27, 32].

Патоморфологические аспекты различного вида рубцов кожи

Основными функциональными единицами кожи, принимающими участие в заживлении кожного дефекта и рубцевании, являются: базальный кератиноцит, коллаген, коллагеназа, многие мезенхимальные клетки: фибробласты, тучные клетки, макрофаги, плазматические клетки, лимфоциты, гиалуроновая кислота, фибронектин, факторы роста, гормоны, цитокины [23, 26, 32].

Основным компонентом рубцов кожи является внеклеточный матрикс (экстрацеллюлярный матрикс) – это избыточное основное вещество соединительной матрицы, главным образом, представленное патологическим избыточным коллагеном (у взрослого человека коллаген составляет 6% массы его тела и до 30% общего количества белка). Внеклеточный матрикс – это супрамолекулярный комплекс, содержащий разнообразные полисахариды и белки, которые синтезируются клетками, в основном, фибробластного ряда (фибробласты, фиброциты, фиброкласты) и т. д. Фибробласты неповрежденной кожи («резидентные» клетки) и фибробласты рубцов («нерезидентные раневые» клетки или миофибробласты) различаются по своей природе. «Раневые» фибробласты отличаются от «резидентных» экспрессией в цитоплазме молекул гладкомышечного актина. Межклеточный органический матрикс соединительной ткани имеет сложный химический состав и состоит из протеогликанов и белков, преимущественно структурных (эластин, коллаген), гликозаминогликанов, а также таких белков, как фибронектин, ламинин и т. д. Оптимальный водный метаболизм в тканях и поддержание тургора, эластичности кожи обеспечивается гиалуроновой кислотой [24, 26, 27, 32].

Нормотрофический рубец не имеет тенденции к росту. В очаге формирования рубца усиливается местное кровообращение и микроциркуляция, пролиферация в основном зрелых фибробластов; немного тонких эластичных волокон, волокна раневого коллагена имеют линейное направление параллельно поверхности эпидермиса. При нормальной эпителизации спустя 3-5 недель после повреждения кожи образуется тонкая и бледная полоска соединительной ткани, не имеющая пигментации [25, 28].

Атрофический рубец имеет обычно две стадии развития. На первых этапах формирования рубца (заживление вторичным натяжением) – это рыхлая соединительная ткань, образованная из грануляционной, покрытой слоем эпидермиса. Стадия экстенсивного роста – большое количество клеточных элементов, сосудов, межклеточного вещества; коллагеновые, эластические и аргирофильные волокна – в незначительном количестве. Эпидермис при рубцах малой площади или при рубцах на месте неглубокого поражения с сохранением придатков кожи – утолщен за счет активно размножающихся кератиноцитов; он может состоять из 15-20 слоев клеток, из которых на долю шиповидных клеток приходится наибольшее количество слоев. Роговой слой тонкий – 1-2 слоя клеток. Базальная мембрана отсутствует. Происходит такое утолщение эпидермиса благодаря выделению макрофагами и кератиноцитами эпидермального фактора роста, стимулирующего пролиферативную активность кератиноцитов.

Вторая стадия «плато» – пролиферация фибробластов замедляется, выработка рубцового коллагена уменьшается, площади очага поражения не увеличиваются. Эпидермис постепенно может приобрести нормальную толщину с вновь образованной базальной мембраной. В отдаленные сроки происходит частичное (гипотрофический рубец) или полное (атрофический рубец) расщепление избыточного внеклеточного коллагена в результате активации тканевых ферментов металлопротеаз. Кожа истончается, рубец уменьшается, становится плоским и опускается до уровня здоровой кожи [26, 27, 33].

Гипертрофический рубец в своем развитии проходит несколько стадий:

- первая стадия – экстенсивный рост; в области рубца («+ткань» по площади раневой поверхности) усиливается местное кровообращение и микроциркуляция, происходит пролиферация фибробластов, которые вырабатывают основное вещество рубцовой ткани; образование коллагена преобладает над его распадом из-за уменьшения выработки коллагеназы; стадия экстенсивного роста сменяется краткой второй стадией равновесного развития рубца («плато»), но не обязательно;
- вторая стадия – активность фибробластов замедляется, вырабатывается меньше патологиче-

ского коллагена, рубец больше не растет, немного уменьшается;

- третья стадия – утолщены все слои эпидермиса, характерна повышенная васкуляризация, обилие новообразованных сосудов микроциркуляторного русла и богатый состав активных мезенхимальных клеток всех типов (в основном фибробластов); повышено содержание клеток других видов (плазматические, лимфоциты), изменен состав внеклеточного матрикса (высокое содержание белка, кислых мукополисахаридов); направление коллагеновых волокон в гипертрофических рубцах не линейное, а кольцевое и вихревое, при этом из волокон периодически формируются узлы, в которых коллаген уложен более плотно [26, 29, 31, 33].

Келоидные рубцы часто распространяются за пределы очага первичного повреждения. Для келоидов характерен более интенсивный и продолжительный рост, причем самопроизвольная регрессия не происходит в течение длительного времени. В растущих келоидных рубцах количество фибробластов больше, чем в гипертрофических рубцах, их функциональная активность значительно выше. Имеются также различия между гипертрофическими и келоидными рубцами по содержанию различных видов мезенхимальных клеток, по составу внеклеточного матрикса. Общей основой гипертрофических и келоидных рубцов кожи является избыточный внеклеточный матрикс, главным образом – за счет коллагена; но синтез коллагена в келоидах в 8 раз выше [30, 32, 33].

Современные методы диагностики рубцов кожи

Своевременная диагностика рубцов кожи является важным превентивным мероприятием, позволяющим спрогнозировать исход рубцевания и избежать избыточного разрастания соединительной ткани у пациентов, склонных к образованию келоидных рубцов. Гистопатологически отличить келоид на этапе его формирования от гипертрофического рубца очень сложно и, при этом, необходимо использование трудоемких и ресурсозатратных методов иммуногистохимии. Клинические признаки также не всегда дают полное представление о процессах, происходящих в рубцовой ткани [31, 33, 34]. Среди неинвазивных методов, которые могут быть использованы для диагностики рубцов, можно выделить ультрасонографию, лазерную доплеровскую флоуметрию, дерматоскопию, колориметрические методы анализа, микроскопию и другие методы, позволяющие визуализировать различия в структуре и свойствах коллагена патологического рубца и нормальной ткани у пациентов. Метод лазерной флуоресцентной спектроскопии, в совокупности с методами оптической тканевой оксиметрии, позволяет отследить стадию развития фиброза и определить преобладающий патологический процесс (воспаление/гипоксия/фиброз).

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия и лазерная доплеровская флоуметрия – это новые неинвазивные методы исследования кожи «in vivo», которые позволяют выполнить послойное сканирование пораженных участков кожи в режиме реального времени, исследовать структуру ткани на клеточном уровне, оценить состояние и расстройства микроциркуляции крови в рубцовой ткани. Все эти показатели – важные составляющие в диагностике рубцов кожи, прогнозе рисков образования келоидного рубца и оценке эффективности различных терапевтических подходов [34, 35, 36].

Выводы

1. Кожа – динамичный орган, однако, когда она травмирована, она имеет ограниченную способность к регенерации и в результате образующиеся рубцы приводят к эстетическим и функциональным проблемам.

2. Кожные рубцы могут быть атрофическими, нормотрофическими, гипертрофическими или келоидными. На вид и тяжесть развивающегося рубца влияет множество факторов, включая индивидуальную генетическую предрасположенность, глубину и тип травмы, методы оперативного вмешательства, сопутствующие патологии и другие факторы.

3. Современные представления об этиопатогенезе, клинике и диагностике рубцов кожи позволяют выбрать эффективные алгоритмы лечения, которые дадут пациентам оптимальные результаты и надежду вернуться к полноценной жизни.

Литература

1. Al-Attar A., Mess S., Thomassen J.M. et al. Keloid pathogenesis and treatment // *Plast Reconstr. Surg.* 2016. №117. P.286-300.
2. Bond J.S., Duncan J.A., Mason T., et al. Scar redness in humans: how long does it persist after incisional and excisional wounding? *Plast Reconstr Surg* 2018; 121(2):487-96.
3. Chursinova Y.V., Kulikov D.A., Rogatkin D.A., et al. Laser fluorescent spectroscopy and optical tissue oximetry in diagnostics of skin fibrosis. *Biomedical Photonics*. 2019; 8 (1): 38-45.
4. Cornwell K.G., Landsman A., and James K.S. Extracellular matrix biomaterials for soft tissue repair. *Clin Podiatr Med Surg* 26, 507, 2013
5. Deitch E.A., Wheelahan T.M., Rose M.P., et al. Hypertrophic burn scars: analysis of variables. *J Trauma* 2012; 23(10): 895-8.
6. Deitch E.A., Wheelahan T.M., Rose M.P., et al. Hypertrophic burn scars: analysis of variables. *J Trauma* 1983; 23(10): 895-8.
7. Fukutake M., Ochiai D., Masuda H., et al. Human amniotic fluid stem cells have a unique potential to accelerate cutaneous wound healing with reduced fibrotic scarring like a fetus. *Human Cell* 32, 51, 2019
8. Gassner H.G., Sherris D.A., Otley C.C. Treatment of facial wounds with botulinum toxin A improves cosmetic outcome in primates. *Plast Reconstr Surg* 2017; 105(6):1948-53.
9. Gauglitz G.G., Pavicic T. Emerging strategies for the prevention and therapy of excessive scars. *MMW Fortschr Med* 2012; 154(15):55-8.
10. Gold M., McGuire M., Mustoe T., et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2 – algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg* 2014; 40: 825-31.
11. Halim A.S., Khoo T.L., and Mohd Yusof S.J. Biologic and synthetic skin substitutes: an overview. *Indian J Plast Surg* 43, S23–S28, 2011
12. Hantash B.M., Bedi V.P., Kapadia B., et al. In vivo histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device. *Lasers Surg Med* 2017; 39(2):96-107.
13. Jacob C.I., Dover J.S., Kaminer M.S. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2011; 45: 109-17.
14. Jung J.Y., Jeon J.J., Roh H.J., et al. Early postoperative treatment of thyroid-

- ectomy scars using a fractional carbon dioxide laser. *Dermatol Surg* 2011; 37(2):217-23.
15. Metelitsa AL, Alster TS. Fractionated laser skin resurfacing treatment complications: a review. *Dermatol Surg* 2018; 36(3):299-306.
 16. Monavarian M., Kader S., Moeinzadeh S., Jabbari E. Regenerative scar-free skin wound healing. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2019; 25: 294-311. doi: 10.1089/ten.teb.2018.0350.
 17. Nouri K, Elsaie ML, Vejjabhinanta V, et al. Comparison of the effects of short- and long-pulse durations when using a 585-nm pulsed dye laser in the treatment of new surgical scars. *Lasers Med Sci* 2011; 25(1):121-6.
 18. Ortiz A, Elkeeb L, Truitt A, et al. Evaluation of a novel fractional resurfacing device for the treatment of acne scarring. *Lasers Surg Med* 2016; 41(2):122-7.
 19. Patel L, McGrouther D, Chakrabarty K, et al. Evaluating evidence for atrophic scarring treatment modalities. *JRSM* 2014; 5(9):1-13.
 20. Perry D.M., McGrouther D.A., Bayat A. Current tools for noninvasive objective assessment of skin scars. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 126 (3): 912-923.
 21. Railan D, Alster T. Laser treatment of acne, psoriasis, leukoderma, and scars. *Semin Cutan Med Surg* 2018; 27(4): 285-91.
 22. Reinke J.M., and Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* 49, 35, 2012
 23. Shevchenko R.V., James S.L., and James S.E. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *J R Soc Interface* 7, 229, 2019
 24. Tsao SS, Dover JS, Arndt KA, et al. Scar management: keloid, hypertrophic, atrophic and acne scars. *Semin Cutan Med Surg* 2012; 21: 46-75.
 25. Vertieva E.Yu., Olisova O.Yu., Kochergin N.G., Pinson I.Ya. Review of pathogenetic mechanisms and methods of scar correction // *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015.T.18. # 1. Pp. 51-57.
 26. Vig K., Chaudhari A., Tripathi S., et al. Advances in skin regeneration using tissue engineering. *Int J Mol Sci* 18, e789, 2017
 27. Wilgus T.A., Roy S., and McDaniel J.C. Neutrophils and wound repair: positive actions and negative reactions. *Adv Wound Care* 2, 379, 2013
 28. Афоничев К.А., Филипова О.В., Баиндурашвили А.Г., Буклаев А.С. По-слеоперационные рубцовые деформации стоп у детей: особенности клиники и течения // *Травматология и ортопедия России*. 2015. – №2(56). – С.32-38.
 29. Вертеева Е.Ю., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Пинсон И.Я. Обзор патогенетических механизмов и методов коррекции рубцов // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015. Т.18. №1. С.51-57
 30. Галлямова Ю.А., Кардашова З.З. Гипертрофические и келоидные рубцы // *Лечащий врач*. 2012. – N 10. – С.20-23.
 31. Галлямова Ю.А., Кардашова З.З. Рубцовые изменения кожи // *Эксп. и клин. дерматокосм.* 2015. – №6. – С.56-63.
 32. Гуллер А.Е., Шехтер А.Б. Клинический тип и гистологическая структура кожных рубцов как прогностические факторы исхода лечения // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* 2017. – №4. – С.19-31.
 33. Кондратьева Ю.С., Неверова Е.Ю. Рубцы кожи. Методическое пособие // М.: ЗАО «МираксФарма» 2013. 32 с.
 34. Логвинов С.В., Арий Е.Г., Байтингер В.Ф. Патологические кожные рубцы // Томск: Печатная мануфактура. 2014. 140 с.
 35. Мяделец О.Д., Адашкевич В.П. Морфофункциональная дерматология. // М.: Медлит, 2016. 752 с.
 36. Самцов А.В., Озерская О.С. Классификация и сравнительная клиническая характеристика и тактика лечения келоидных и гипертрофических рубцов. // *Вестник дерматологии и венерологии* 2015. – №2. – С.70-72.

Стратегии контроля ритма и контроля частоты сокращений желудочков при впервые выявленной фибрилляции предсердий

А.Э. Багрий, О.А. Приколота, К.А. Котова, Н.О. Вашакидзе, Н.Я. Деревянко, О.С. Грицкевич, О.Н. Багрий

Rate and Rhythm Control Treatment Strategies of Newly Diagnosed Atrial Fibrillation

A.E. Bagry, O.A. Prikolota, K.A. Kotova, N.O. Vashakidze, N.Ya. Derevyanko, O.S. Gritskevich, O.N. Bagry

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк

Ключевые слова: впервые выявленная фибрилляция предсердий, контроль ритма, контроль частоты, тромбоэмболические осложнения

Резюме

Стратегии контроля ритма и контроля частоты сокращений желудочков при впервые выявленной фибрилляции предсердий

А.Э. Багрий, О.А. Приколота, К.А. Котова, Н.О. Вашакидзе, Н.Я. Деревянко, О.С. Грицкевич, О.Н. Багрий

Выделение впервые выявленной фибрилляции предсердий среди всех форм аритмии является целесообразным, по мнению многих авторов. Целью настоящего обзора стало рассмотрение вопросов стратегий контроля ритма и контроля частоты желудочковых сокращений на основании актуальных клинических рекомендаций ведения лиц с этой формой аритмии. У таких больных эксперты отдадут предпочтение стратегии контроля частоты сокращений желудочков по сравнению с восстановлением синусового ритма. Для урежения частоты желудочковых сокращений при впервые выявленной фибрилляции предсердий применяют бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды и комбинации указанных препаратов в зависимости от клинических проявлений, систолической функции левого желудочка и сопутствующих заболеваний. В случаях неэффективности достижения целевых значений частоты допустимо рассмотрение использования амиодарона. Помимо лекарственных средств при впервые выявленной фибрилляции предсердий для контроля частоты ритма желудочков возможно применение абляции атриовентрикулярного узла с имплантацией кардиостимулятора. Тактика контроля ритма может быть представлена комбинацией лечебных подходов, включающих кардиоверсию, применение противоаритмических препаратов, катетерную абляцию с изоляцией устьев легочных

Багрий Андрей Эдуардович – д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2, проректор по последипломному образованию и лечебной работе ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Приколота Ольга Александровна – к.мед.н., доцент кафедры терапии факультета интернатуры и последипломного образования им. проф. А.И. Дядыка, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Котова Кристина Александровна – врач-кардиолог отделения кардиологии Дорожной клинической больницы станции Донецк, ассистент кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО «Донецкий Национальный Медицинский Университет имени М. Горького»

Вашакидзе Наталья Олеговна – врач-кардиолог отделения кардиологии Дорожной клинической больницы станции Донецк, ассистент кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО «Донецкий Национальный Медицинский Университет имени М. Горького»

Деревянко Надежда Яковлевна – заведующая диагностическим отделением, врач функциональной диагностики Дорожной клинической больницы станции Донецк

Грицкевич Ольга Сергеевна – врач ультразвуковой диагностики Дорожной клинической больницы станции Донецк

Багрий Ольга Николаевна – врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии Донецкого клинического территориального медицинского объединения

вен, при этом важны адекватный контроль частоты ритма, адекватная антикоагулянтная терапия и комплексная кардио-вазопротекция. В текущей работе обсуждаются варианты восстановления синусового ритма, особенности профилактики тромбоэмболических осложнений на фоне его проведения, возможность выбора конкретного препарата в ходе фармакологической кардиоверсии, аспекты применения катетерной абляции.

Ключевые слова: впервые выявленная фибрилляция предсердий, контроль ритма, контроль частоты, тромбоэмболические осложнения.

Abstract

Rate and Rhythm Control Treatment Strategies of Newly Diagnosed Atrial Fibrillation

A.E. Bagry, O.A. Prikolota, K.A. Kotova, N.O. Vashakidze, N.Ya. Derevyanko, O.S. Gritskevich, O.N. Bagry

Many authors distinguish newly diagnosed atrial fibrillation among all forms of arrhythmia. The purpose of this article was to review the issues of rhythm and rate control strategies based on current clinical guidelines for the management of patients with newly diagnosed atrial fibrillation. Experts recommend rate control in preference to sinus rhythm restoration for the majority of such patients. Preferred options for rate-control strategy include beta blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, cardiac glycoside and their combinations, depending on clinical implications, left ventricular ejection fraction and comorbidities. Amiodarone can be used as a last resort when heart rate could not be controlled with described therapy. For rate control of newly diagnosed atrial fibrillation, it is also possible to use atrioventricular node ablation and pacemaker implantation. The rhythm control strategy should include a combination of therapeutic approaches: cardioversion, antiarrhythmic drugs use, catheter ablation with pulmonary veins isolation, in conjunction with sufficient rate control, anticoagulant therapy, cardiovascular and comorbidity optimization. The issues of cardioversion modes, the choice of a specific antiarrhythmic drug in the course of pharmacological cardioversion, peri-procedural thromboembolic risk prevention and long-term oral anticoagulation therapy, aspects of catheter ablation use are also discussed.

Key words: newly diagnosed atrial fibrillation, rate control, rhythm control, thromboembolic disorders.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наджелудочковая аритмия, характеризующаяся некоординированной электрической активностью предсердий с частотой предсердных импульсов 350-700 в минуту, с утратой их механической функции, отсутствием зубцов Р на электрокардиограмме (ЭКГ), вместо которых представлены волны f, нерегулярными интервалами R-R, и повышением риска тромбоэмболических и иных сердечно-сосудистых осложнений [1].

ФП считается глобальной проблемой, поскольку является самым частым из требующих лечения нарушений ритма сердца [1]. Ее распространенность в общей популяции составляет 1-2%, достигая с увеличением возраста 5% среди лиц старше 65 лет и 12% для больных старше 80 лет [2]. Ожидается, что к 2030 году число лиц с ФП в Европе составит 14-17 миллионов при выявлении 120000-215000 новых случаев ежегодно [3].

Наличие ФП ассоциировано с ухудшением качества жизни, возрастанием количества госпитализаций, увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти [4]. Так, показано, что риск ишемического инсульта повышен при этой аритмии в 5-7 раз по сравнению с лицами, имеющими синусовый ритм (СР) [5, 6]. Развитие ФП способствует повышению риска сердечно-сосудистой смерти у мужчин примерно в 1,5 раза, у женщин – в 2 раза независимо от других предикторов [7].

Классификация. Факторы риска. Патогенез. Прогноз

Целесообразным, по мнению многих экспертов, является выделение впервые выявленной ФП (ВВФП); этим термином обозначают не диагностированную ранее ФП, независимо от продолжительности аритмии и от устойчивости этого ритма.

ВВФП – настолько актуальная проблема, что существуют клинические рекомендации, рассматривающие прицельно ведение лиц с этой формой аритмии [8]. Целью настоящего обзора представляется рассмотрение эпидемиологии, классификации, этиологии, патогенеза и освещение вопросов стратегий контроля ритма и контроля частоты сокращений желудочков для лиц с ВВФП.

По современным представлениям, ВВФП (как и ФП в целом) подразделяют на следующие формы: пароксизмальную, персистирующую, длительно персистирующую, постоянную, что определяется длительностью эпизода аритмии и вероятностью спонтанного восстановления СР [1, 2, 8].

Важно выделить причины, провоцирующие развитие ВВФП с целью их предотвращения, своевременного выявления и коррекции. Эксперты относят к факторам риска ВВФП кардиальные: наличие артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), кардиомиопатий, поражений клапанного аппарата, синдрома слабости синусового узла, тромбоэмболии легочной артерии, поражений перикарда, миксом; экстракардиальные: наличие

сахарного диабета, ожирения, дисфункции щитовидной железы, инсультов, транзиторных ишемических атак, злоупотребление алкоголем, и некоторые другие [9-11]. Влияние указанных факторов приводит к совокупности патофизиологических изменений в ткани предсердий, включающих воспалительную и жировую инфильтрацию, интерстициальный фиброз, дилатацию, ишемию, дисфункцию ионных каналов [12]. Наличие такого субстрата, включающего электрическое и структурное ремоделирование, при взаимодействии с триггерами создает условия для возникновения хаотичного дрейфа волн микро-риэнтри по миокарду предсердий. Анатомически важное место в формировании и поддержании циркуляции волн микро-риэнтри при ВВФП отводят участкам миокарда, расположенным вокруг устьев легочных вен.

Наличие ВВФП увеличивает риск развития общей смертности, сердечной недостаточности, ишемического инсульта, инфаркта миокарда, массивных кровотечений, жизнеугрожающих аритмий, а также утяжеляет течение основного заболевания [13, 14]. Летальный исход, тромбоэмболические осложнения (ТЭО) и массивные кровотечения наиболее часто возникают в течение первых четырех месяцев после выявления аритмии, и за последние десятилетия не произошло существенных изменений этой тенденции [13-15].

Тактика ведения больного с ВВФП при первом контакте

Большинство таких лиц на начальном этапе попадают на прием к врачам общей практики, которые должны вовремя диагностировать ВВФП, оценить клинический статус и выбрать дальнейшую тактику ведения.

Первоначальная оценка клинического статуса лиц с ВВФП включает: 1) выявление нестабильной гемодинамики, выраженных клинических симптомов, ограничивающих физическую активность; 2) идентификацию формы ВВФП и ее продолжительности (<48 и ≥48 часов); 3) установление причин или предрасполагающих факторов аритмии и возможность их устранения; 4) оценку риска ТЭО и необходимости назначения антикоагулянтной терапии; 5) оценку частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) и необходимости ее контроля; 6) принятие решения о необходимости восстановления СР [1, 2, 14].

После установления ВВФП рекомендовано обращение к кардиологу для дальнейшего обследования, оценки рисков и выбора оптимальной тактики. При наличии нестабильной гемодинамики, неконтролируемой ЧЖС, симптоматической брадикардии, сохраняющейся на фоне полной отмены снижающих ЧЖС препаратов, признаков ишемии миокарда или снижения систолической функции левого желудочка (ЛЖ) требуется госпитализация в стационар в максимально быстрые сроки [14]. У

больного с клиническими проявлениями в первую очередь нужно выявить необходимость в проведении неотложной кардиоверсии. Ее выполнение требуется при развитии связанной с ВВФП гемодинамической нестабильностью (наличие гипотонии, признаков острой ишемии миокарда, отека легких, острой сердечной недостаточности, синкопального или пресинкопального состояния) [14, 16].

На всех уровнях оказания помощи врачам различных специальностей стоит придерживаться комплексного подхода к лечению лиц с ВВФП «ABC»: «А» – Антикоагуляция (Anticoagulation), тактика направленная на предотвращение ТЭО; «В» – Оптимальная симптоматическая терапия (Better symptom management), включающая контроль ЧЖС и контроль ритма; «С» – Кардио- и вазопротекция, лечение основного и сопутствующих заболеваний (Cardiovascular and Comorbidity optimization) [17].

Обсуждение всех аспектов и проблем лечения больных с ВВФП выходит за рамки данного сообщения; далее мы представим вопросы, касающиеся стратегий контроля ЧЖС и контроля ритма.

Стратегия контроля частоты сокращений желудочков

Эксперты последнего издания 2017 года Рекомендаций ведения больных с ВВФП (American Academy of Family Physicians – AAFP) [8] настаивают на преимуществе стратегии контроля ЧЖС в сравнении с восстановлением СР для большинства лиц с ВВФП по причине лучшего сердечно-сосудистого прогноза, менее частого развития побочных эффектов. Оптимальной (целевой) при ВВФП обычно является частота желудочкового ритма в покое <110 ударов в минуту. При сохранении клинических проявлений легочного застоя, несмотря на удержание такой частоты ритма, рекомендуют достижение более жесткой целевой ЧЖС – <80 ударов в минуту в состоянии покоя [1, 2, 8].

Для уменьшения частоты желудочкового ритма при ВВФП используют бета-адреноблокаторы (β-АБ), недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) и сердечные гликозиды (главным образом, дигоксин) (Рисунки 1, 2). β-АБ и БКК стабильно превосходят дигоксин в отношении контроля ЧЖС, поэтому дигоксин не рекомендуется в качестве терапии первой линии. Эффективность β-АБ и БКК для указанной стратегии рассматривают как идентичную [18,19]. Ивабрадин при ВВФП не применяется.

β-АБ относятся ко II классу противоритмических препаратов (ПАП). Они обычно являются препаратами 1 линии для контроля частоты желудочкового ритма при ВВФП [1, 2, 18, 19]. При пароксизме ВВФП с целью урежения ритма можно выбрать короткодействующий β-АБ (например, метопролол сукцинат). В хронических ситуациях уместен прием длительно действующих β-АБ (бисопролол, небиволол) или препаратов средней продолжительности

	Внутри- венно	Обычная доза внутрь	Противо- показания	
β-адреноблокаторы:				
Метопролола тартрат	2,5-5 мг бо- люс до 4 доз	По 25-100 мг 2 раза/сут.	Нельзя при острой / де- компенсиро- ванной СН и при явном бронхо- спазме	
Метопролол XL (сукцинат)	Нет	50-400 мг 1 раз/сут.		
Бисопролол	Нет	1,25-20 мг 1 раз/сут.		
Небиволол	Нет	2,5-10 мг 1 раз/сут.		
Карведилол	Нет	По 3,125-50 мг 2 раз/сут.		
Эсмолол	500 мкг/кг болюс за 1 мин, затем 50-300 мкг/кг/мин	Нет	Нельзя при ХСН с ФВ<40% ↓ дозу при поражении почек, печени	
Недигидропиридиновые БКК:				
Верапамил	2,5-10 мг бо- люс за 5 мин	От 40x2 до 480x1 раз/сут. (SR)		
Дилтиазем	0,25 мг/кг болюс за 5 мин затем 5-15 мг/ч	От 60x3 до 360 x 1 раз/сут. (SR)	↓ дозу при СКФ	
Дигоксин	0,5 мг болюс (0,75-1,5 мг за сут., разделяя)	0,0625-0,25 мг 1 раз/сут.		
Амиодарон	300 мг развести в 250 мл 5% глюкозы, ввести за 30-60 мин (желательно через центральный катетер), затем до 900- 1200 мг/сут. (на 500-1000 мл 5% глюкозы)	200мг 3 р/сут. 4 нед., затем 200 мг/сут. (можно ↓ дозу других снижающих частоту препаратов)	При пора- жениях щитовидной железы – только если нет иных вариантов	

Рис. 1. Препараты, используемые для контроля частоты желудочкового ритма при ВВФП (адаптировано из Рекомендаций ESC, 2020 [1]).

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ↓ – снижение; XL, SR – пролонгированные лекарственные формы

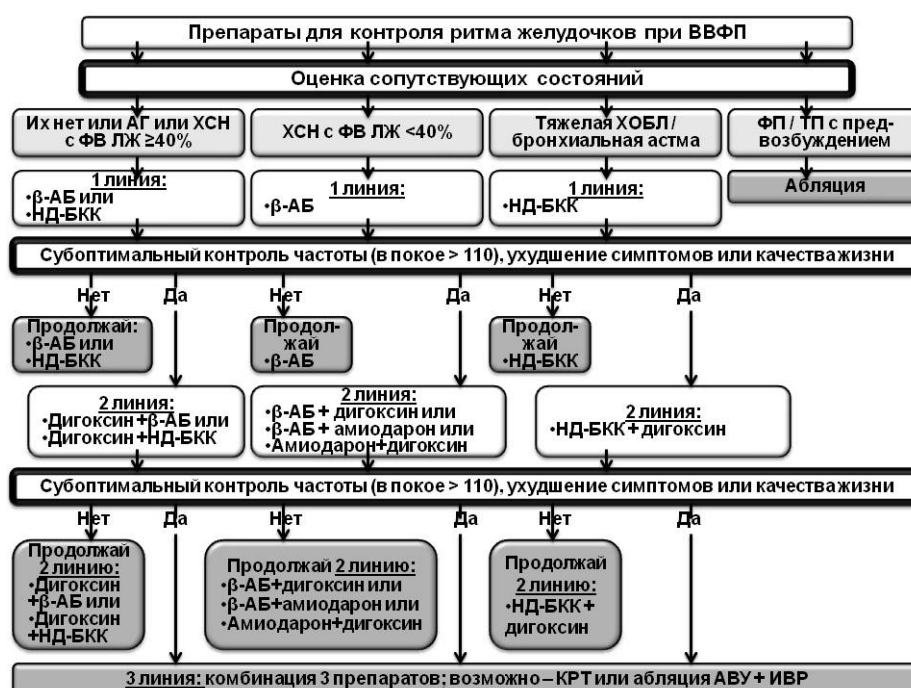


Рис. 2. Тактика контроля частоты ритма желудочков при ВВФП (адаптировано из Рекомендаций ESC, 2020 [1]).

Примечание: АВУ – атриовентрикулярный узел, ИВР – искусственный водитель ритма, КРТ – кардиоресинхронизирующая терапия, НД-БКК – недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ТП – трепетание предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

действия (карведилол).

Снижающие частоту ритма (недигидропиридиновые) БКК (верапамил, дилтиазем) относятся к IV классу ПАП. При ВВФП применяются для контроля ЧЖС, обычно если β-АБ противопоказаны при условии, что у больного не снижена систолическая

функция ЛЖ [1, 2, 18].

Дигоксин считается более пригодным для снижения ЧЖС у больных с малоподвижным образом жизни. Эффективен при ВВФП в отношении снижения ЧЖС покоя, обеспечивает недостаточный контроль ЧЖС при физической нагрузке. Находит применение

у лиц с ВВФП, имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН) со сниженной систолической функцией – при фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40% [20].

Амиодарон рассматривается как средство контроля частоты ритма в случаях неэффективности комбинации других снижающих ЧЖС препаратов – для лиц, не нуждающихся в использовании немедикаментозных подходов (абляция атриовентрикулярного узла и кардиостимуляция) [1, 2].

При недостаточной эффективности перечисленных выше классов лекарственных средств и сохранении субоптимальной ЧЖС при ВВФП (> 110 ударов в минуту в покое), возможно применение следующих комбинаций: 1) β -АБ + дигоксин; 2) верапамил или дилтиазем + дигоксин. Если и эти подходы оказываются неэффективными в достижении целевой ЧЖС, может использоваться комбинация β -АБ $\pm$ дигоксин $\pm$ амиодарон [1, 2, 8].

В острых ситуациях [14, 18] при выборе стратегии контроля ЧЖС необходимы поиск и соответствующая коррекция возможных факторов, предрасполагающих к высокой частоте ритма (например, анемии, инфекций, гипертиреоза и др.). β -АБ и дилтиазем или верапамил считаются более предпочтительными в сравнении с сердечными гликозидами из-за более быстрого начала действия и благоприятных эффектов при гиперсимпатикотонии. Выбор препаратов и целевой частоты ритма желудочков будет зависеть от клинических проявлений, уровня ФВ ЛЖ, сопутствующих заболеваний; однако, в большинстве случаев приемлемым будет указанный выше мягкий (< 110 в минуту) контроль частоты. В ряде ситуаций может потребоваться использование комбинированной терапии, снижающей частоту ритма. У лиц с низкой ФВ ЛЖ используют β -АБ, дигоксин или их комбинацию. Внутривенное введение амиодарона применяют при тяжелых клинических проявлениях, а также при значительном снижении ФВ ЛЖ.

При отсутствии эффекта от перечисленных выше лекарственных препаратов для достижения контроля ЧЖС при ВВФП может применяться абляция атриовентрикулярного узла с имплантацией кардиостимулятора [1, 2, 14]. Это вмешательство характеризуется как относительно несложное и имеющее низкий риск осложнений, особенно если кардиостимулятор имплантируется за несколько недель до абляции атриовентрикулярного узла, а начальная частота стимуляции после абляции составляет 70-90 в минуту. Такая процедура не только не снижает ФВ ЛЖ, но у некоторых больных может даже ее повышать. Более часто этот подход используется у лиц пожилого возраста. Выбор вариантов кардиостимуляции (правожелудочковая, бивентрикулярная) зависит от особенностей больного. У лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ с тяжелыми клиническими проявлениями, связанными с ВВФП, возможно комбинированное использование абляции атриовентрикулярного узла и кардиоресинхронизации.

Стратегия контроля ритма

Как уже отмечалось выше, для многих лиц с ВВФП (и, особенно, для большинства пожилых больных) рекомендуется контроль ЧЖС без стремления восстановить СР [8, 21]. К стратегии контроля ритма относятся попытка восстановления и поддержания СР, эта тактика может включать комбинацию подходов к лечению: кардиоверсию [22], использование ПАП [23] и катетерную абляцию [24], принимая во внимание адекватный контроль ЧЖС, антикоагулянтную терапию и комплексную кардио-вазопротекцию. Основное показание к применению стратегии контроля ритма – уменьшение симптомов, связанных с ВВФП, и улучшение качества жизни [8].

Стратегия контроля ритма (т.е. восстановления СР) может быть избрана для больных с симптомами, связанными с ВВФП, при наличии таких факторов [1, 2], как: молодой возраст; эпизод ВВФП < 48ч; отсутствие выраженных структурных изменений сердца; кардиомиопатия, опосредованная тахикардией; нормальный или умеренно увеличенный размер левого предсердия; отсутствие или несколько сопутствующих заболеваний; сложности в достижении контроля ЧЖС; ВВФП спровоцирована преходящим состоянием (острое заболевание).

Кардиоверсия (восстановление СР) может быть выполнена с помощью различных лекарственных препаратов (фармакологическая кардиоверсия) или электрического разряда (электрическая кардиоверсия).

При нестабильности гемодинамических параметров (связанные с ВВФП гипотония, синкопальное или пресинкопальное состояние, признаки острой ишемии миокарда, отек легких, острая СН), независимо от длительности пароксизма ВВФП, следует неотложно провести электрическую кардиоверсию с немедленным началом применения антикоагулянтов (обычно – низкомолекулярные гепарины, либо ривароксабан) [24]. После ургентного восстановления СР следует принять решение о продолжении приема пероральных антикоагулянтов (ПОАК) (продолжение ривароксабана, либо перевод с низкомолекулярных гепаринов на варфарин или новые ПОАК).

Для планового восстановления СР возможно применение фармакологической или электрической кардиоверсии. Электрическая кардиоверсия обеспечивает более высокую частоту восстановления СР, но требует проведения наркоза [25]. После электрической кардиоверсии чаще отмечаются рецидивы ФП, иногда возникают ожоги кожи [26].

Фармакологическая кардиоверсия – плановая процедура, проводится путем внутривенного введения ПАП в условиях кардиологического или терапевтического стационара [27]. При ее проведении необходимо обеспечить наличие возможности оказания ургентной лечебной помощи в случае развития осложнений (включая временную кардиостимуляцию и выполнение экстренной кардиоверсии/дефибрилляции). Фармакологическая кардиовер-

Препарат	Путь введения	Начальная доза при кардиоверсии	Дальнейшая доза при кардиоверсии	Частота успеха при остром применении и % восстановления синусового ритма	Комментарии
Флекаинид	Внутрь В/в	200-300мг 2 мг/кг за 10мин	-	В целом: 59-78% (51% через 3ч, 72% через 8ч)	Не применять при ИБС и/или значимых структурных поражениях сердца. Может вызывать гипотонию. Не применять для кардиоверсии трепетания предсердий!
Пропафенон	Внутрь В/в	450-600мг 1,5-2кг/кг за 10мин	-	Внутрь: 45-55% за 3 ч, 69-78% за 8 ч; В/в – 43-89% за 6ч	Нельзя при САД <100 мм рт.ст., ОКС (<1мес), тяжелой ХСН, пролонгации QT, тяжелом аортальном стенозе
Вернакалант	В/в	3мг/кг за 10 мин	2мг/кг за 10мин (через 10-15 мин после 1-й дозы)	50% в течение 10мин	Может вызывать флеш-бл. не вводить в/в >24ч. При гипертиреозе – только если нет иного выхода!
Амиодарон	В/в	5-7мг/кг за 1-2ч	50мг/ч (максимум 1,2г за 24ч)	44% в течение периода от 8-12ч до нескольких дней	Эффективен для кардиоверсии трепетания предсердий. Применяется только в БИТ – может пролонгировать QT, вызывать полиморфную ЖТ. ЭКГ мониторинг ≥4ч!
Ибутилид	В/в	1мг за 10 мин; 0,01мг/кг если вес < 60кг	1мг за 10мин (через 10-20 мин после 1-й дозы)	31-51% (ФП), 63-73% (трепетание предсердий) – за 1ч	

Рис. 3. Препараты, используемые для восстановления синусового ритма (медикаментозной кардиоверсии) при ВВФП (адаптировано из Рекомендаций ESC, 2020 [1]).
Примечание: БИТ – блок интенсивной терапии, ЖТ – желудочковая тахикардия, ОКС – острый коронарный синдром, САД – систолическое артериальное давление



Рис. 4. Алгоритм тактики при кардиоверсии ВВФП (адаптировано из Рекомендаций ESC, 2020 [1]).
Примечание: ЛП – левое предсердие, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, ЧП-ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография, ЭКВ – электрическая кардиоверсия, CHA₂-DS₂-VASc – шкала риска тромбоэмболических осложнений

сия ВВФП показана только гемодинамически стабильным больным.

Выбор конкретного препарата при фармакологической кардиоверсии зависит от типа и степени тяжести сопутствующей сердечной патологии (Рисунок 3). Для фармакологической кардиоверсии недавно диагностированной ФП рекомендуется внутривенное введение пропафенона, за исклю-

чением лиц, имеющих структурные поражения сердца – дилатацию камер, снижение ФВ ЛЖ, перенесенный инфаркт миокарда [28]. Внутривенное введение амиодарона резервируется для фармакологической кардиоверсии ВВФП у больных с СН или структурными поражениями сердца (перечисленными выше) [29]. У отдельных лиц без значимых структурных поражений сердца или ИБС при усло-

вии возникновения ФП давностью < 48 ч для кардиоверсии возможен самостоятельный однократный пероральный прием пропафенона (подход «таблетки в кармане»), но только после оценки эффективности и безопасности этого варианта лечения в условиях стационара [30].

При проведении кардиоверсии для выбора тактики предотвращения ТЭО необходимо учитывать давность эпизода ВВФП [31] (Рисунок 4). У гемодинамически стабильных больных, уже принимавших ПОАК до проведения кардиоверсии, после ее выполнения обычно продолжают использование тех же ПОАК.

Лицам, не применявшим ранее терапию антикоагулянтами, следует как можно раньше назначить антикоагулянт (новый ПОАК или антагонист витамина К или низкомолекулярный гепарин или нефракционированный гепарин) и оценить длительность пароксизма ВВФП [2, 8, 32]. При возникновении ФП < 48 ч возможно проведение ранней кардиоверсии после начала антикоагулянтной терапии. Идеальные кандидаты для выбора этой тактики – лица с возникновением ФП: < 12 ч при отсутствии ТЭО в анамнезе; в течение 12-48 ч при оценке по шкале CHA2DS2-VASc ≤ 1 для мужчин или ≤ 2 для женщин [31, 33].

При возникновении ФП ≥ 48 ч или при неизвестной длительности пароксизма, плановая кардиоверсия выполняется после ≥ 3 недель терапии ПОАК или при исключении наличия тромба в полости или ушке левого предсердия по данным чреспищеводной эхокардиографии [34]. Кандидаты для выбора этой тактики – лица с возникновением ФП: ≥ 48 ч или неизвестной длительностью пароксизма; ФП длительностью 12-48 ч при оценке по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 2 для мужчин или ≥ 3 для женщин; ФП с предшествующими ТЭО, митральным стенозом (средней/тяжелой степени) или наличием механического протеза клапана сердца [35].

Решение о продолжении приема ПОАК после кардиоверсии принимается при любом варианте восстановления СР: 1) краткосрочный (4 недели) прием ПОАК после кардиоверсии, если CHA2DS2-VASc = 0 для мужчин или 1 для женщин (не обязательно, если давность эпизода ФП составляла < 24 ч); 2) долгосрочный прием ПОАК при CHA2DS2-VASc ≥ 1 для мужчин или ≥ 2 для женщин [1,3].

Последующее наблюдение после кардиоверсии включает: 1) профилактику ТЭО в соответствии с перечисленными выше рекомендациями; 2) раннее распознавание рецидива ФП при ЭКГ-контроле; 3) оценку эффективности контроля ритма по динамике симптомов; 4) регулярный контроль интервалов PR, QRS и QT у лиц, принимающих ПАП I или III класса; 5) оценку побочных эффектов лечения; 6) создание условий для поддержания СР, включая кардио- и вазопротекцию, лечение основного заболевания [1, 17].

Проблема сохранения СР после его восстановления является достаточно сложной [36]. Если вы-

явлены провоцирующие факторы, то они должны быть по возможности устранены. Эффективность ПАП для поддержания СР невысока, поэтому цель терапии ПАП – уменьшение рецидивов ФП, а не их устранение. Для достижения этой цели при ВВФП показан пероральный прием таких препаратов: амиодарон (класс ПАП III), пропафенон (класс ПАП IC), дронедазон (класс ПАП III), соталол (класс ПАП III) [8]. Для снижения риска развития побочных эффектов, использование комбинаций ПАП не рекомендуется. В случае неэффективности одного ПАП можно применить другой препарат [37-39].

При выборе ПАП в первую очередь следует руководствоваться соображениями их безопасности. На фоне приема ПАП нередко развиваются проаритмические эффекты, также возможно возникновение и экстракардиальных побочных эффектов. Амиодарон широко применяется для длительного контроля ритма при ВВФП, в том числе у лиц с ХСН при сниженной систолической функции ЛЖ. Однако, ему присущи многообразные экстракардиальные побочные эффекты (тиреоидные, пульмональные и др.), что ограничивает его использование [37-39]. Прием дронедазона показан больным при ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ, ИБС или клапанных пороках [38]. Пропафенон рекомендован при сохранной систолической функции ЛЖ и отсутствии структурных заболеваний сердца, включая выраженную гипертрофию ЛЖ и ишемию миокарда [37]. Терапию соталолом можно рассматривать для лиц с сохранной систолической функцией ЛЖ или ИБС, при тщательном контроле продолжительности интервала QT, уровней калия в сыворотке и скорости клубочковой фильтрации [39].

В последние годы катетерная абляция с изоляцией устьев легочных вен занимает прочную позицию важного компонента стратегии контроля ритма при ФП [1, 21, 40]. В руках опытных специалистов процедуры катетерной абляции считаются достаточно безопасными, они превосходят длительный прием противоаритмических препаратов по эффективности удержания СР и по уменьшению клинических проявлений ВВФП.

При обсуждении вопросов патогенеза упоминалось о том, что в развитии и поддержании циркуляции волн микро-риэнтри при ФП важную роль играют участки миокарда левого предсердия, расположенные вокруг устьев легочных вен [12, 40]. Высокотехнологичными методами катетерной абляции создаются круговой формы зоны некроза вокруг каждой из 4 легочных вен (обозначается как изоляция устьев легочных вен), что позволяет существенно уменьшить вероятность рецидивирования эпизодов ФП [21]. Основными вариантами метода являются радиочастотная и криотермическая абляция, реже используется лазерная абляция. При радиочастотной абляции с помощью тока высокой частоты наносится множество точечных воздействий, формирующих непрерывную цепь из множества последовательных коагуляционных некрозов

вокруг каждой из вен. Несколько менее распространена баллонная криотермическая абляция, при которой зона некроза вокруг вен создается вследствие воздействия низкой температуры (до -60°C) в криобаллоне. Независимо от используемого варианта, в ходе процедур рекомендуется создание полной электрической изоляции устьев полых вен.

Принятие решения о выполнении катетерной абляции требует учета факторов риска рецидивов ВВФП после вмешательства (дилатация левого предсердия, значительная давность ВВФП, возраст, сниженная функция почек и др.) [1, 2, 31, 40]. Перед выполнением процедуры для повышения ее эффективности рекомендуется обеспечить стойкий контроль модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (контроль артериального давления, гипергликемии, дислипидемии, дисфункции щитовидной железы, отказ от курения, избыточного употребления алкоголя, лечение синдрома апноэ во сне и др.).

Показания к катетерной абляции с изоляцией устьев полых вен с целью сохранения СР и уменьшения клинических проявлений ФП включают [1, 2, 21, 40]:

А. При неэффективности применения ПАП I, II или III классов, или их непереносимости:

- у лиц с пароксизмальной или персистирующей ВВФП (как без факторов риска рецидивов ФП, так и при их наличии).

Б. Как лечебный подход 1-й линии:

- у лиц с пароксизмальной или персистирующей ВВФП (без факторов риска рецидивов ФП), как альтернатива ПАП I и III классов, с учетом соотношения между пользой и риском, а также предпочтений больного;

- при связанной с ВВФП тахи-индуцированной кардиомиопатии – для достижения обратного развития систолической дисфункции ЛЖ.

В пост-процедурном периоде за больными осуществляется наблюдение (в т.ч. с использованием холтеровского мониторирования ЭКГ, устройств длительной регистрации ЭКГ, в т.ч. имплантируемых, смартфонов и др.). Выполнение подобного контроля является обязательным в течение первых 3 месяцев после вмешательства и затем – не реже 1 раза в год. Ранние (до 1 месяца) рецидивы ФП рассматриваются как фактор риска последующего повторения таких эпизодов.

В случае возникновения рецидивов ФП после вмешательства, возможно проведение повторных процедур катетерной абляции с изоляцией устьев полых вен (в особенности, у лиц, имевших отчетливое улучшение клинической картины после первой такой процедуры).

Для уменьшения риска рецидивов ФП в течение первых 6-12 недель после вмешательства предлагается рутинное продолжение применения ПАП. Далее вопрос об отмене или продолжении плановой противоаритмической лекарственной терапии при-

нимают на индивидуальной основе, с учетом клинических проявлений и устойчивости СР.

Особое место отводится антикоагулянтной поддержке процедуры абляции [1, 2, 8, 40]. Если больной ранее антикоагулянтной терапии не получал, то перед выполнением абляции необходим прием ПОАК в течение не менее 3 недель. В качестве альтернативы для исключения наличия внутрисердечных кардиальных тромбов показано проведение чреспищеводной эхокардиографии. Если больной до абляции получал ПОАК (варфарин, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан), то эту процедуру следует проводить без прерывания приема антикоагулянтов. Обычно после выполнения катетерной абляции с изоляцией устьев легочных вен не менее 2 месяцев продолжают плановый прием ПОАК. В последующем решение о продолжении их приема принимают с учетом баллов по шкале CHA₂-DS₂-VASc.

Литература

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021; 42 (5):373-498.
2. Andrade J.G., Aguilar M., Atzema C. et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2020; 36(12):1847-1948.
3. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6:213-220.
4. Li C., Lin C., Lin Y., Wu L. et al. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Is an Independent Factor for Future Major Adverse Cardiovascular Events. *PLoS ONE*. 2015; 10(4):e0123211.
5. Kishore A., Vail A., Majid A. et al. Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014; 45(2):520-526.
6. Wolf P., Abbott R., Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22(8):983-988.
7. Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I. et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013; 34(14):1061-1067.
8. Hawk L. Newly Detected Atrial Fibrillation: AAFP Updates Guideline on Pharmacologic Management. *Am Fam Physician*. 2017; 96(5):332-333.
9. Bedford J., Harford M., Petrinic T. et al. Risk factors for new-onset atrial fibrillation on the general adult ICU: A systematic review. *J Crit Care*. 2019; 53:169-175.
10. Johansen O., Treit A. Understanding modifiable risk factors for new onset atrial fibrillation: the knowledge gap is closing. *AME Med J*. 2017; 2:178-178.
11. Subramani Y., El Tobamy O., Jalali D. et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Perioperative Atrial Fibrillation following Noncardiothoracic Surgery: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Observational Studies. *Anesthesiol Res Pract*. 2021; 2021:5527199.
12. Lomivorotov V., Efremov S., Pokushalov E., Karasikov A. New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Pathophysiology, Prophylaxis, and Treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016; 30(1):200-216.
13. Bassand J., Accetta G., Camm A. et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J*. 2016; 37(38):2882-2889.
14. Ponamgi S.P., Siontis K.C., Rushlow D.R. et al. Screening and management of atrial fibrillation in primary care. *BMJ*. 2021; 373:n379.
15. Williams B., Honushefsky A., Berger P. Temporal Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival of Patients With Atrial Fibrillation From 2004 to 2016. *Am J Cardiol*. 2017; 120(11):1961-1965.
16. Reiffel J. What should be done when atrial fibrillation first presents. *Management of Atrial Fibrillation*. 2015:5-16.

17. Lip G.Y.H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14(11):627-628.
18. Atzema C.L., Austin P.C. Rate Control With Beta-blockers Versus Calcium Channel Blockers in the Emergency Setting: Predictors of Medication Class Choice and Associated Hospitalization. *Acad Emerg Med.* 2017; 24(11):1334-1348.
19. Bavendiek U., Berliner D., Dávila L.A. et al. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve outComes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(5):676-684.
20. Ecker V., Knoery C., Rushworth G. et al. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2018; 41:862-870.
21. Narayanan K. Strategies for Rhythm Control in Atrial Fibrillation. *Indian Journal of Clinical Cardiology.* 2020; 1(2):94-107.
22. Shiga T., Yoshioka K., Watanabe E. et al. Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: a crossover study of flecainide and pilsicainide. *J Arrhythm* 2017; 33:310-317.
23. Siontis K.C., Ioannidis J.P.A., Katritsis G.D. et al. Radiofrequency Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation: Meta-Analysis of Quality of Life, Morbidity, and Mortality. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016; 2(2):170-180.
24. Kirchhof P., Mönnig G., Wasmer K. et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAP4). *Eur Heart J.* 2005; 26(13):1292-1297.
25. Furniss S.S., Sned J.R. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart.* 2015; 101(19):1526-1530.
26. Inácio J.F., da Rosa Mdos S., Shab J. et al. Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: Systematic review and network meta-analysis. *Resuscitation.* 2016; 100:66-75.
27. Dan G.A., Martínez-Rubio A., Agewall S. et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace.* 2018; 20(5):731-732.
28. Chevalier P., Durand-Dubief A., Burri H. et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(2):255-262.
29. Letelier L.M., Udol K., Ena J. et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003; 163(7):777-85.
30. Alboni P., Botto G.L., Boriani G. et al. Intravenous administration of flecainide or propafenone in patients with recent-onset atrial fibrillation does not predict adverse effects during 'pill-in-the-pocket' treatment. *Heart.* 2010; 96(7):546-549.
31. Garg A., Khunger M., Seicean S. et al. Incidence of Thromboembolic Complications Within 30 Days of Electrical Cardioversion Performed Within 48 Hours of Atrial Fibrillation Onset. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016; 2(4):487-494.
32. Telles-Garcia N., Dabal K., Kocherla C. et al. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018; 268: 143-148.
33. Tampieri A., Cipriano V., Mucci F. et al. Safety of cardioversion in atrial fibrillation lasting less than 48 h without post-procedural anticoagulation in patients at low cardioembolic risk. *Intern Emerg Med.* 2018; 13(1):87-93.
34. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F. et al. X-TRA study and CLOT-AF registry investigators. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J.* 2016; 178: 126-34.
35. Ezekowitz M.D., Pollack C.V. Jr., Halperin J.L. et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J.* 2018; 39(32):2959-2971.
36. Valembois L., Audureau E., Takeda A. et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 9(9):CD005049.
37. Gulizia M., Mangiameli S., Orazi S. et al. A randomized comparison of amiodarone and class IC antiarrhythmic drugs to treat atrial fibrillation in patients paced for sinus node disease: the Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial arrhythmias (PITAGO-RA) trial. *Am Heart J.* 2008; 155(1):100-107.
38. Le Henzey J.Y., De Ferrari G.M., Radzik D. et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010; 21(6): 597-605.
39. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005; 352(18):1861-1872.
40. Rottner L., Bellmann B., Lin T. et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Perspectives. *Cardiol. Ther.* 2020; 9: 45-58.

Медикаментозная индукция регенерации легких при их поражении COVID-19 инфекцией

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

Medicinal induction of lung regeneration in their damage with COVID-19 infection

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

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

Ключевые слова: альвеолоциты I и II типов, индукция регенерации, глюкокортикостероиды, рациональное питание, оротат калия.

Резюме

Медикаментозная индукция регенерации легких при их поражении covid-19 инфекцией

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

Лечение COVID-19 поражения легких представляет собой комплексную задачу. Применение противовирусных антицитотоксических средств, антител, глюкокортикостероидов, кислородной поддержки и антикоагулянтов относится к базисным методам лечения. Между тем заслуживает внимания вопрос индукции регенерации альвеолоцитов I и II типа, эндотелия кровеносных сосудов малого круга кровообращения. Несомненно, в нашем арсенале нет прямых методов прижизненной оценки интенсивности регенерации, об этом можно судить косвенно, по интенсивности убыли остро воспалительных изменений в легких – рентгенологических симптомах «матового стекла», консолидации, минимализации фиброзных изменений паренхимы легких или отсутствия последствий остро воспалительных проявлений – тракционных бронхоэктазов, «сотового легкого», поэтому будет не лишним представить патогенетическое обоснование целесообразности медикаментозной индукции регенерации легких.

Поражение альвеолоцитов I и II типов, соответственно, влечет за собой уменьшение площади барьера «воздух-кровь», уменьшение продукции сурфактанта, коллапс альвеол, кровоизлияния, прекращение генерации альвеолоцитов. Данные явления усугубляются поражением микроцирку-

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

ляторного русла. Применение глюкокортикостероидов способствует регенерации альвеолоцитов II типа, антикоагулянт обеспечивает внутрикапиллярный ток крови и, соответственно, улучшает ток межклеточной жидкости в интерстиции легкого, дополнительное применение оротата калия в целом может способствовать интенсификации регенерации легких.

Рациональное питание, богатое нуклеиновыми кислотами, белками, жирами, витаминами и углеводами позволит восполнить дефицит материала, необходимого для восстановительных процессов.

Ключевые слова: альвеолоциты I и II типов, индукция регенерации, глюкокортикостероиды, рациональное питание, оротат калия.

Summary

Medicinal induction of lung regeneration in their damage with covid-19 infection

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

Treating COVID-19 lung damage is a complex task. The use of antiviral anticytokine agents, antibodies, glucocorticosteroids, oxygen support, and anticoagulants are among the basic methods of treatment. Meanwhile, the question of induction of regeneration of type I and II alveolocytes, the endothelium of the blood vessels of the pulmonary circulation, deserves attention. Undoubtedly, in our arsenal there are no direct methods of intravital assessment of the intensity of regeneration, this can be judged indirectly, by the intensity of the decrease in acute inflammatory changes in the lungs – radiological symptoms of «ground glass», consolidation, minimization of fibrotic changes in the lung parenchyma or the absence of the consequences of acute inflammatory manifestations – traction bronchiectasis, the cellular lung, therefore it will not be superfluous to present a pathogenetic substantiation of the advisability of drug induction of lung regeneration.

Damage to alveolocytes of types I and II, respectively, entails: a decrease in the area of the air-blood barrier; a decrease in surfactant production, collapse of alveoli, hemorrhages, and cessation of the generation of alveolocytes. These phenomena are aggravated by the defeat of the microvasculature. The use of glucocorticosteroids promotes the regeneration of type II alveolocytes, the anticoagulant provides intracapillary blood flow and, accordingly, improves the flow of intercellular fluid in the interstitium of the lung, additional use of potassium orotate in general can contribute to the intensification of lung regeneration.

A rational diet rich in nucleic acids, proteins, fats, vitamins and carbohydrates will make up for the deficiency of the material necessary for recovery processes.

Key words: alveolocytes of I and II types, induction of regeneration, glucocorticosteroids, rational nutrition, potassium orotate.

Заболевание человека, вызываемое одноцепочным РНК-содержащим вирусом SARS-COV-2, является полиорганной патологией, но с эпикентром болезни в легких. В непрерывно обновляемых руководствах по лечению больных с COVID-поражением легких не акцентировано внимание на возможности целенаправленной медикаментозной индукции регенерации легких [1]. Очевидно, что это сложный вопрос: индуцировали регенерацию или нет, или только ликвидировали воспалительный процесс, но может быть это еще один шанс к выздоровлению.

Вирус одномоментно поражает альвеолоциты (альвеолярная фаза диффузного альвеолярного повреждения длится от 4-х до 37 суток), эндотелий кровеносных сосудов малого круга кровообращения, с развитием тромбогеморрагического синдрома в микроциркуляторном русле, тромбообразованием в артериях и венах и формированием интерстициального ангиогенного отека легких [2, 3].

При гистологическом исследовании легких, умерших от данного заболевания, Самсонова М.В. и соавт. [2] обнаружили десквамацию бронхиального и бронхоальвеолярного эпителия, десквамацию альвеолоцитов I и II типов, пролиферацию альвеолоцитов II типа, инфильтрацию стенок альвеол CD4+T-лимфоцитами, являющихся мощным источником цитокинов. Продолжительность же жизни CD4+T-лимфоцитов составляет, по данным Серова В.В. и Шехтера А.Б. [4], от 4-х до 6 месяцев. Кроме этого, Самсонова М.В. и соавт. [2] обнаружили вирусные частицы в цитоплазме альвеолоцитов II типа, которые, как известно, являются предшественниками, источником альвеолоцитов I типа, покрывающих большую поверхность стенок альвеол и обеспечивающих функционирование барьера «воздух-кровь». Альвеолоциты II типа (описано 3 их вида), имеют в физиологических условиях среднюю продолжительность жизни от 2-х до 8-ми суток, со средней скоростью обновления – 8-11 суток, тогда как

средняя скорость обновления альвеолоцитов I типа составляет от 56 до 62 суток. Альвеолоциты II типа являются источником сурфактанта, и уже спустя 18-24 часов после развития острого респираторного дистресс синдрома возникает его дефицит. Кроме этого, ухудшение кровоснабжения легких ведет к быстрому уменьшению метаболизма фосфолипидов, что способствует утрате стабильности альвеол, которая влечет развитие ателектазов, распространенных кровоизлияний [6]. При гистологическом исследовании [2] выявили расширение капилляров межальвеолярных перегородок с лимфоидно-моноцитарной инфильтрацией их стенок, полнокровие капилляров со сладжами эритроцитов, с наличием мегакариоцитов (из одного мегакариоцита образуется 3-4 тыс. кровяных пластинок [7]), фибриновых (гиалиновых) тромбов, с очагами периваскулярных кровоизлияний.

Очевидно, что чем быстрее произойдет регенерация альвеолоцитов I и II типов при COVID-поражении легких, тем более вероятен благоприятных исход болезни.

Под регенерацией подразумевается образование новых клеточных и тканевых компонентов, своего рода омоложение структур [8]. Проблема стимуляции регенераторных процессов существует веками и интерес к ней то угасает, то загорается вновь. Регенерация, в свою очередь, основана на репарации ДНК. Репарация включает в себя репликацию – матричный процесс, приводящий к удвоению ДНК, при котором правильная последовательность оснований во вновь синтезированных нитях определяется принципом спаривания Уотсона-Крика и рекомбинацию – перераспределение генетического материала [9].

Существует понятие «генетический дефект». В него вкладывается тот смысл, что исходная генетическая информация есть, а реализоваться она не может в силу истощения «внутреннего» пула нуклеиновых кислот [10]. Источниками нуклеиновых кислот для новообразующихся клеток служат нуклеиновые кислоты в виде фрагментов ядер, образовавшиеся при цитолизе собственных клеток и экзогенно поступающих нуклеиновые кислоты [11]. О реутилизации нуклеиновых кислот свидетельствует и тот факт, что в ранние сроки облучения крыс усиление пролиферативной активности биосинтеза ДНК осуществляет за счет реутилизации ДНК, что было выявлено с помощью радиоактивных меток [12].

Экзогенно поступающие нуклеиновые кислоты после ферментативной обработки в тонкой кишке до пуриновых и пиримидиновых остатков поступают в кровоток *v. portae*, в лимфатическую систему – в кишечный ствол брюшной части грудного протока [13, 14].

Как известно, нуклеиновые кислоты непосредственно играют существенную роль в системах неспецифической резистентности и иммунитета. Так, содержание ДНК в лейкоцитах составляет 20-30%

общего количества рибонуклеиновых кислот [15], а нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps (NETs)), представляя собой фибриллы из комплексов ДНК, являясь как бы отростками из клеточных мембран и обеспечивают противобактериальную защиту [16, 17].

Вирусы же оказывают негативное влияние на процесс репликации ДНК [18]. Предполагается, что одноцепочечный РНК-содержащий вирус SARS-COV-2 может использовать РНК альвеолоцитов, эндотелиоцитов, эпителия верхних дыхательных путей для самовоспроизведения [19]. Интерферон, обладая противовирусной активностью, способен и восстанавливать индуцированные разрывы ДНК [20]. Нуклеиновые кислоты, циркулирующие в периферической крови, по-видимому, являются ресурсом, который используется для репарации ДНК; содержание их достаточно сильно варьирует. Так, у здоровых детей в первые месяцы жизни суммарное содержание нуклеиновых кислот в периферической крови минимально, к 2-м годам их содержание нарастает, без половых различий [21]. У больных среднетяжелым и тяжелым сахарным диабетом содержание нуклеиновых кислот снижено [22]. При сердечной недостаточности, особенно застойной сердечной недостаточности, в крови увеличено содержание продуктов распада ДНК и РНК [23].

У детей бактериальной пневмонией и бронхообструктивным синдромом увеличено содержание нуклеиновых кислот в крови, по-видимому, из-за цитолиза нейтрофилов и «отдачи» нейтрофилами своих нейтрофильных ловушек [21]. При исследовании синтеза ДНК в родоначальных клетках красного костного мозга было установлено, что полное прекращение приема пищи ведет к чрезвычайно резкому и быстро наступающему уменьшению делящихся клеток в ростках кроветворения, особенно в миелоидном ростке [24]. Процессы нарушений функционирования ДНК, РНК и белков представляются звеньями одной цепи [25]. В связи с этим важным будет аспект физиологической скорости обновления их у млекопитающих. Так, у человека за 3 месяца обновляется 50% белков. У кролика обновляется весь фосфор, включая нуклеопротеиды клеточных ядер за 30 дней, а в его мышцах 15% фосфора обновляется за 3 часа. В печени крыс 50% рибонуклеиновой кислоты обновляется за 8 дней, медленнее обмен рибонуклеиновой кислоты осуществляется в почках, еще медленнее – в других органах. В теле белой мыши 50% всех жиров обновляется за 5 суток, в печени – за 1-2 суток. Эритроциты человека полностью разрушаются и обновляются за 3-4 месяца [26]. Таким образом, для физиологического обновления белков, жиров, необходима устойчивая репликация ДНК, а, следовательно, достаточное поступление извне нуклеиновых кислот. В качестве подтверждения данного тезиса следует обратиться к особенностям лечебного питания больных туберкулезом до проведения химиотерапии. Так, Ростошинский М. [27], в очередной раз констатируя

тот факт, что «чахоточные» больные гибнут от истощения, рекомендовал использовать мясо млекопитающих (сушеное, копченое, соленое, жареное, вареное, тушеное мясо), рыбу (сушеную, вяленую, копченую, жареную), яйца, ракообразные, свежие овощи и фрукты, жиры животного, растительного происхождения, овсяную муку, овсянку, при этом не акцентировал внимание на углеводах и подчеркивал, что необходимы и нуклеиновые кислоты, которые находятся в нативном состоянии. Нуклеиновые кислоты как средство лечения, предложил использовать русский врач Габричевский Г.Н. в 1892 г. [28]. Фукс Б.Б. и соавт. [29] описали заместительный эффект дрожжевой РНК, при ее дефиците в тканях. Таким образом, при таком истощающем организм заболевании, каким является COVID-19, необходимо в его лечении предусмотреть столь рациональное питание, чтобы было буквально насыщение организма нуклеиновыми кислотами, не говоря уже о аминокислотах, жирах, витаминах, углеводах, что сможет поддерживать регенерацию альвеолоцитов I и II типа, эндотелий кровеносных сосудов.

В качестве стимуляторов синтеза нуклеиновых кислот используют глюкокортикостероиды. Так, гидрокортизон индуцирует синтез РНК в печени [30]. Дексаметазон усиливает колонии и кластерообразующую способность красного костного мозга, появление на 5-6 сутки гиперплазии миелоидного ростка [31], глюкокортикоиды являются главными препаратами для созревания альвеолоцитов II типа и используются как индукторы созревания легких у недоношенных младенцев, в противном случае при рождении у них развивается респираторный дистресс-синдром новорожденных, что требует применения, как сурфактанта, так и искусственной вентиляции легких [5, 32]. При COVID-19 поражении легких глюкокортикоиды применяются с момента констатации «пневмонии», до полной ликвидации остро воспалительных изменений в легких – «матового стекла», консолидации [19]. Кроме этого, облигатным является применение антикоагулянта.

В качестве медикаментов, стимулирующих регенерацию, давно использовали пиримидиновые производные: пентоксил (5-оксиметил-4-метилурацил), 4-метилурацил (метилурацил) [33]. Достаточно высокую эффективность в качестве индуктора стимуляции регенерации легких показал оротат калия. Так, в экспериментальных исследованиях Билич Г.Л. и соавт. [34] введение оротата калия на протяжении 30 суток опытным животным – крысам, после левосторонней пульмонэктомии привело к окончательному увеличению правого легкого на 194,0%, увеличению количества альвеол через 120 суток после операции на 160,2%, увеличению общей альвеолярной поверхности правого легкого на 191,7%. При этом в регенерировавшем легком не наблюдали ни эмфиземы, ни пневмосклероза.

Оротовая кислота усиливает синтез урацила и цитозина, включается в большом количестве в ДНК и РНК, увеличивает митотическую активность кле-

ток межальвеолярных перегородок, сокращает генерационное время альвеолоцитов II типа, усиливает включение меченного H^3 тимидина в ядерную ДНК [35]. Оротовую кислоту получили из молока Biscaro G., Belloni E. в 1905 г. [36], и она является близким предшественником пиримидиновых оснований. Давыдов В.П. и Назаренко Г.Г. [37] сообщали, что пиримидины и глюкокортикостероиды на фоне этиотропного лечения, при пневмонии у детей более эффективны, чем только глюкокортикоиды.

Оротат калия, согласно инструкции, следует принимать по 250-500 мг 2-3 раза в сутки. Продолжительность приема 20-30 дней. В отдельных случаях можно увеличить дозу до 3 в сутки. При применении в высоких дозах на фоне малобелковой диеты возможно развитие дистрофии печени. Важным является то обстоятельство, что клетка предельно насыщается нуклеиновой кислотой, затем использует ее запасы при росте и делении [38].

Таким образом, в лечении больных с COVID-поражением легких, наряду с глюкокортикостероидами, заведомо индуцирующими регенерацию альвеолоцитов II типа и, соответственно, альвеолоцитов I типа, антикоагулянта, улучшающего внутрикапиллярный ток крови, патогенетически обосновано предусмотреть рациональное питание, богатое нуклеиновыми кислотами, белками, жирами, витаминами, углеводами, а также использование оротата калия с первого дня лечения как достаточно давно зарекомендовавшего себя стимулятора регенерации легких.

Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). – 225 с.
2. Самсонова М.В., Черняев А.А., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. Пульмонология. 2020; 30(15): 519-532.
3. Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легких – вариант ангиогенного отека легких // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. Т.75. №2. С.115-117.
4. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М., «Медицина», 1981. – 312 с.
5. Ерохин В.В. Функциональная морфология легких. М. «Медицина». 1987. – 269 с.
6. Биркун А.А., Нестеров Е.Н., Кобзев Г.В. Сурфактант легких. Киев, «Здоров'я», 1981. – 160 с.
7. Тимебаев В.Н. Кровяные пластинки и их роль в гемостазе // Казанский медицинский журнал. – 1971. – №3. – С.73-79.
8. Войткевич А.А. Регенерация и гипертрофия // Арх.патол. – 1966. – № 3. – С.3-11.
9. Жестяников В.А. Репарация ДНК и её биологическое значение из-во «Наука», А., 1979. – 284 с.
10. Заремба Е.Х., Васильева Р.О. Метаболизм нуклеиновых кислот та їх застосування в профілактичній медицині // Сімейна медицина 2011. – № 4. – С.101-103.
11. Бернет Ф. Целостность организма и иммунитет. Из-во «Мир», М. 1964. – 182 с.
12. Кисельгоф Е.И., Мушкетерова Г.С. Включение меченых предшественников в ДНК кроветворных органов при длительном γ-облучении // Вopr.мед.химии. – 1961. – № 5. – С.590-593.
13. Губський Ю.І. Біологічна хімія. Підручник. Київ-Тернопіль. Укр. мед. Книга, 2000. – 508 с.
14. Ванханен В.В., Ванханен В.А., Ципріяні В.І. Нутріціологія. До-

нецк. Донецина, 2001. – 474 с.

15. Критский Г.А., Александров С.В. Диагностика радиационного поражения организма по определению нуклеиновых кислот в крови. Доклады АН СССР. – 1973. – Т. 209, № 3. – С. 728-731.

16. Brinkman V., Reichard U. Goosman C. et al. Neutrophil extra cellular traps kill bacteria. Science. 2004. V.303. P.1632-1635.

17. Петрова М.А., Шубич М.Г. Открытие нейтрофильных внеклеточных ловушек – новый этап в изучении морфогенеза и функций нейтрофилов // Морфология. – 2011. – № 3. – С.89-96.

18. Блюмкин В.Н., Жданов В.М. Влияние вирусов на хромосомный аппарат и деление клеток. М. «Медицина», 1973. – 266 с.

19. Килесса В.В., Жукова Н.В., Шкадова М.Г., Костюкова Е.А. Базисная медикаментозная реабилитация больных с COVID-поражением лёгких на амбулаторном этапе // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – №1. – С. 37-40.

20. Синельникова Т.А., Засухина Г.А. Влияние интерферона на процессы поврежденной ДНК // Доклады акад.наук СССР. – 1981. – Т. 258. – № 5. – С. 1241-1232.

21. Каченко Ю.П. Содержание нуклеиновых кислот в сыворотке крови у детей раннего возраста при пневмонии с бронхообструктивным синдромом и бронхиальной астмой // Проблемы аллергии. – Львов. – 1983. – С.127.

22. Зелинский С.Т., Гончаров А.П., Зелинский В.А., Вернигородский В.С. Содержание нуклеиновых кислот и сульфгидрильных групп в плазме крови больных сахарным диабетом // Вр.дело. – № 6. – С.82-83.

23. Безбородько Б.Н., Селиваненко В.Г. Продукты распада ДНК и РНК в сыворотке крови у больных недостаточностью кровообращения // Кардиология. – 1972. – № 6. – С.76-79.

24. Шапиро Ю.А., Рабинович П.Э., Терских В.В., Наумова Т.А. Синтез ДНК в родоначальных клетках костного мозга при голодании // Молек. биология. – 1976. – Т.10, вып. 3. – С.664-669.

25. Кищенко Г.П. Возможный молекулярный механизм старения млекопитающих // Биофизика. – 1990. – Т.35, вып. 5. – С.821-826.

26. Бродский А.П. Химия изотопов. Из-во акад.наук СССР. М., 1957. – 595 с.

27. Ростошинский М. Проблема рационального питания туберкулезных. Симферополь. Тип. Таврического Губернского Земства, 1912, 2-е изд. – 57 с.

28. Рычнев В.Е., Фролов В.М. Нуклеиновые кислоты и их терапевти-

ческое применение // Вр.дело. – 1981. – № 8. – С.114-118.

29. Фукс Б.Б., Шериевская С.Ф., Попова А.М. и др. Бюл. эксп. биол. – 1969. – № 9. – С.23-26.

30. Гольдштейн Н.В. Влияние гидрокортизона на состояние хроматина печени крыс разного возраста // Эндокринология. – 1979. – Т. XXV, № 5. – С. 48-52.

31. Шахов В.П., Кириенко Е.В. Влияние гормонов коры надпочечников на колонии и кластерообразующую способность костного мозга // Механизмы патологических реакций. – 1980. – Т. IV. – С.11-14.

32. Роланд Р. Вауэр Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение дистресс-синдрома новорожденных. Из-во «Медицинская литература». М., 2011. – 96 с.

33. Лазарев Н.В., Гершинович М.А. Стимуляция лекарственными средствами репаративной регенерации и ее практическое значение // Казанский медицинский журнал. – 1965, № 6. – С.3-8.

34. Билич Г.А., Отмахов В.Н., Зельди П.П. Влияние оротаата калия на регенерацию легких. В кн. Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике Пошкар-Ола, 1979. – С.12-15.

35. Билич Г.А. Пиримидиновые производные как стимуляторы регенерации // Казанский медицинский журнал. – 1978. – № 3. – Т. LIX. – С.48-51.

36. Фельдман П.Х., Коган Н.А., Семичева Г.С. Оротовая кислота $2C^{14}$ (урацил-4-карбоновая кислота). В кн. Меченые биологически активные вещества. Атомиздат: М., 1966. – С.66-72.

37. Давыдов В.П., Назаренко Г.Г. В кн. «Материалы конференции по проблемам применения пиримидиновых и пуриновых производных в онкологии и других областях медицины. Л., 1966. – 236 с.

38. Кедровский Б.В., Трухачева К.П. Докл. АН СССР. 1952. – Т.86, №4. – 833 с.

Современные представления о синдроме избыточного бактериального роста

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

Current understanding of bacterial overgrowth syndrome

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

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

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, дыхательные тесты, водород, метан

Резюме

Современные представления о синдроме избыточного бактериального роста

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

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) остаётся одной из интересных и актуальных проблем в гастроэнтерологии. Всё чаще пациенты обращаются к гастроэнтерологу с жалобами, обусловленными этим состоянием. Этому вопросу посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов.

В 2020 г. вышли обновлённые клинические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), посвящённые диагностике и лечению СИБР и Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG).

Цель данной статьи заключается в том, чтобы проанализировать современные представления о становлении понятия СИБР, рассмотреть текущие концепции СИБР, его клинику, патофизиологию, осложнения, диагностику и рекомендуемые в медицинской печати методы лечения этого состояния. Современная эра изучения СИБР началась с появлением водородных дыхательных тестов. Первоначально использованные только для диагностики мальабсорбции углеводов, H₂-

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

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

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

дыхательные тесты вскоре стали применяться для измерения ороцекального транзита и обнаружения избыточного бактериального роста. Благодаря своей простоте и переносимости, дыхательные тесты с глюкозой и лактулозой стали доминировать в этой области; сейчас они составляют основу практически всей литературы по СИБР.

Тем не менее, указанные тесты имеют ряд методических ограничений: вариативность протокола исследования, влияние посторонних факторов и продолжающиеся дебаты о диагностических ограничениях, препятствуют принятию общепринятого определения понятия СИБР на основе дыхательных тестов.

У тех, кто предрасположен к СИБР из-за анатомических, патологических, фармакологических или других изменений, которые способствуют застою или рециркуляции содержимого толстой кишки или нарушению устойчивости к бактериям, СИБР может привести к диарее и в дальнейшем прогрессировать до полномасштабного синдрома мальабсорбции.

Связь между СИБР и симптомами у людей без очевидных предрасполагающих факторов менее очевидная, а симптомы этого состояния слабо предсказуемы. Вопреки распространенному мнению, диарея, а не вздутие живота наиболее тесно связана с СИБР.

Для диагностики чрезмерного роста метан-продуцирующих организмов у пациентов, страдающих запорами, рекомендуется проведение этим пациентам исследованием дыхательных тестов на глюкозу или лактулозу с определением метана (CH_4).

Для ликвидации чрезмерного роста бактерий в тонкой кишке и устранения симптоматики у пациентов с симптомами СИБР, рекомендуется использование антибиотикотерапии.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, H_2 -дыхательные тесты, диарея, запор, синдром мальабсорбции, антибиотикотерапия

Abstract

Current understanding of bacterial overgrowth syndrome

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

The syndrome of bacterial overgrowth (SIBO) remains one of the most interesting and urgent problems in gastroenterology. Increasingly, patients turn to a gastroenterologist with complaints related to this condition. A large number of works by domestic and foreign authors are devoted to this issue.

There are now updated American Gastroenterological Association (AGA) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of SIBO and the American College of Gastroenterology (ACG).

The purpose of this article is to analyze modern concepts of SIBO, its clinic, pathophysiology, complications, diagnostics and methods of treatment of this condition recommended in the medical press. The modern era of SIBO research began with the advent of hydrogen breath tests. Originally used only to diagnose carbohydrate malabsorption, H_2 -breath tests were soon used to measure orocecal transit and detect bacterial overgrowth. Due to their simplicity and portability, breath tests with glucose and lactulose have come to dominate this area; they now form the backbone of virtually all SIBO literature.

However, these tests have a number of methodological limitations: the variability of the study protocol, the influence of extraneous factors and the ongoing debate about diagnostic limitations, prevent the adoption of a generally accepted definition of SIBO based on breath tests.

In those who are predisposed to SIBO due to anatomical, pathological, pharmacological, or other changes that contribute to the congestion or recirculation of colon contents or impairment of bacterial resistance, SIBO can lead to diarrhea and further progress to full-blown malabsorption syndrome.

The association between SIBO and symptoms in people without obvious predisposing factors is less obvious, and the symptoms of this condition are less predictable. Contrary to popular belief, diarrhea, not bloating, is most closely associated with SIBO.

To diagnose overgrowth of methane-producing organisms in constipated patients, it is recommended that these patients be tested using glucose or lactulose breath tests with methane (CH_4) determination.

Antibiotic therapy is recommended to eliminate bacterial overgrowth in the small intestine and eliminate symptoms in patients with SIBO symptoms.

Key words: bacterial overgrowth syndrome, H_2 breath tests, diarrhea, constipation, malabsorption syndrome, antibiotic therapy

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) остаётся одной из интересных и актуальных проблем в гастроэнтерологии. Всё чаще пациенты обращаются к гастроэнтерологу с жалобами, обусловленными этим состоянием. Этому вопросу посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов. Рассматриваются также взаимосвязи СИБР с другими распространёнными заболеваниями органов пищеварения. Так, группа авторов, включая академика В. Т. Ивашкина, отмечает, что СИБР может служить одним из патогенетических звеньев развития синдрома раздражённого кишечника [1]. Изучаются взаимосвязи СИБР с патологией сердца [2].

Нами также уже рассматривались вопросы проведения и оценки результатов водородных дыхательных тестов для диагностики СИБР [3] в плане консенсуса 2017 года [4].

Сейчас существует ряд новых клинических рекомендаций, посвящённых этому состоянию. В частности, в 2020 году вышли обновлённые клинические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации, посвящённые диагностике и лечению СИБР [5] и Американской коллегии гастроэнтерологов [6].

Цель данной статьи заключается в том, чтобы проанализировать современные представления о СИБР, рассмотреть текущие концепции СИБР, его клинику, патофизиологию, осложнения, диагностику и рекомендуемые методы лечения этого состояния.

Благодаря широкому распространению водородных дыхательных тестов синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (СИБР) в настоящее время диагностируется среди людей с различными желудочно-кишечными и даже не гастроэнтерологическими симптомами, и в медицинской печати все чаще упоминается в качестве причины разнообразных расстройств. Однако его определение остается спорным, а истинная распространенность не определена [5].

Суммарные рекомендации AGA по СИБР 2020 года [5].

1. Определению СИБР как клинической сущности не хватает точности и последовательности; это термин, обычно применяемый к клиническому заболеванию, при котором симптомы, клинические признаки и/или лабораторные отклонения приписываются изменениям в количестве бактерий или в составе бактериальной популяции в тонком кишечнике.
2. Симптомы, традиционно связанные с СИБР, включают вздутие живота, диарею и боль/дискомфорт в животе. Стеаторея может наблюдаться в более тяжелых случаях.
3. Недостаточно доказательств, подтверждающих использование воспалительных маркеров, таких как кальпротектин, для обнаружения СИБР.

4. Лабораторные исследования могут включать повышенный уровень фолиевой кислоты и, реже, дефицит витамина B₁₂ или другие недостатки питания.

5. Основным препятствием для нашей способности точно определить СИБР является наше ограниченное понимание нормальных популяций микробов тонкого кишечника – прогресс в технологии отбора проб и методах подсчета популяций бактерий и продуктов их метаболизма должен обеспечить столь необходимую ясность.

6. Остается спорным вопрос о роли СИБР в патогенезе общих функциональных симптомов, например, тех, которые рассматриваются как компоненты синдрома раздраженного кишечника.

7. Руководство должно сосредоточиться на выявлении и коррекции (где возможно) основных причин, коррекции недостаточности питания и назначении антибиотиков. Это особенно важно для пациентов со значительным нарушением пищеварения и мальабсорбции.

8. Хотя было показано, что синдром раздраженного кишечника реагирует на терапию плохо абсорбируемым антибиотиком, роль СИБР или его эрадикации в генезе этого ответа требует дальнейшего подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

9. Терапия СИБР остается, по большей части, эмпирической, но необходимо всегда помнить о потенциальных рисках длительной терапии антибиотиками широкого спектра действия.

Определение понятия СИБР

Определению понятия СИБР, по мнению специалистов AGA, не хватает точности и последовательности; это термин, обычно применяемый к клиническому заболеванию, при котором симптомы, клинические признаки и/или лабораторные отклонения приписываются изменениям в количестве бактерий или в составе бактериальной популяции в тонком кишечнике.

Термин «избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике» впервые упоминается в научной литературе, изучавшей причины мальабсорбции у лиц с хирургически созданными слепыми петлями, кишечными свищами, дивертикулезом тощей кишки и кишечной псевдообструкцией.

В ряде исследований была продемонстрирована способность грамотрицательной флоры предпологаемого происхождения из толстой кишки метаболизировать аминокислоты, деконъюгировать желчные кислоты, потреблять витамин B₁₂, синтезировать фолиевую кислоту и повреждать слизистую оболочку тонкого кишечника, а также даны научные основания патогенеза возникающего в результате этих процессов синдрома мальабсорбции [7-9]. Кишечные бактерии, в особенности *Escherichia coli*, стали главными «подозреваемыми». Клиническое улучшение или исчезновение симпто-

Табл. 1.

Механизмы поддержания экологического гомеостаза тонкой кишки [6]

Механизм	Обоснование
Желудочный сок	Большинство попавших в пищу бактерий не могут выжить в кислой среде желудка.
Ферменты поджелудочной железы	Пищеварительные ферменты проксимального отдела тонкой кишки также могут переваривать бактериальные продукты. Эффективное переваривание питательных веществ оставляет меньше субстратов для бактерий.
Желчные кислоты	В качестве детергентов желчные кислоты могут воздействовать на мембраны бактерий.
Перистальтика тонкой кишки	Мигрирующие моторные комплексы (циклическая, стереотипно повторяющаяся сократительная активность) очищают тонкий кишечник от «мусора» во время голодания.
Илеоцекальный клапан	Защищает тонкую кишку от ретроградного движения кишечной флоры из толстой кишки.
Иммунная система	Иммунитет слизистой оболочки может иметь важное значение для поддержания стабильной микробиоты просвета кишечника.

Табл. 2

Заболевания и расстройства, связанные с избыточным бактериальным ростом тонкого кишечника – патофизиологический подход [5].

Аномальная моторика тонкого кишечника	Анатомические аномалии	Гипохлоргидрия	Иммунодефицит	Многофакторные процессы	Связь с СИБР неясна
Диабетическая вегетативная нейропатия Системный склероз / склеродермия Амилоидоз Гипотиреоз Идиопатическая кишечная псевдообструкция Акромегалия Гастропарез Миотоническая мышечная дистрофия Хроническое употребление опиатов Длительный прием препаратов, подавляющих моторику	Дивертикулез тонкого кишечника Изменения анатомии, вызванные хирургическим вмешательством (резекция желудка по Бильроту II, бариатрическая хирургия, анастомоз конец в бок) Стриктуры кишки (болезнь Крона, лучевая терапия, хирургическое вмешательство) Слепые петли Гастроколический или тощий кишки свищ Резекция илеоцекального клапана	Последствия оперативного лечения Долгосрочное подавление кислотности	Наследственные иммунодефицитные состояния (например, общий переменный иммунодефицит) Приобретенный иммунодефицит (например, СПИД, тяжелое недоедание)	Хронический панкреатит Целиакия Сахарный диабет Тропическое спру Болезнь Крона Муковисцидоз Кишечная недостаточность Лучевая энтеропатия Болезнь печени Терминальная стадия почечной недостаточности Пожилые люди	Розацеа Интерстициальный цистит Синдром беспокойных ног Болезнь Паркинсона Эрозивный эзофагит Тяжелое ожирение СРК

мов с помощью антибиотиков подтвердило данное мнение.

Для количественного определения СИБР проводили интубационные исследования проксимальной части тонкой кишки здоровых лиц [10] и изучали взаимосвязь между количеством бактерий в проксимальном отделе тощей кишки и различными параметрами, указывающими на синдром мальабсорбции и связанные с ним состояния [11]. В этих исследованиях в качестве диагностического критерия для СИБР был установлен уровень $> 10^5$ бактерий/мл тощей кишки. Это позволило клиницистам выйти за рамки классического синдрома мальабсорбции и изучить вклад СИБР в другие клинические синдромы [12].

Широкое распространение аспирации тощей кишки затрудняется ее инвазивным характером, проблемами с контаминацией и проблемами в бактериальной культуре. Современная эра изучения СИБР началась с появлением водородных (H_2) дыхательных тестов [13]. Первоначально использующиеся только для диагностики мальабсорбции углеводов, H_2 -дыхательные тесты вскоре стали применяться для измерения илеоцекального транзита и обнаружения избыточного бактериального роста [14]. Благодаря своей простоте и переносимости, H_2 -дыхательные тесты с глюкозой и лактулозой стали доминировать в этой области; сейчас они составляют основу практически всей литературы по СИБР [15].

Тем не менее, указанные тесты имеют ряд методических ограничений: вариативность протокола исследования, влияние посторонних факторов и продолжающиеся дебаты о диагностических ограничениях, препятствуют принятию общепринятого определения понятия СИБР на основе дыхательных тестов. В ожидании точного подсчета и характеристики микробной популяции нормальной тонкой кишки [16] и с учетом всех ограничений, обсужденных выше, наиболее подходящим, по мнению экспертов AGA, определением СИБР, является: «присутствие чрезмерного количества бактерий в тонкой кишке, вызывающих желудочно-кишечные симптомы» [17].

В таблице 1 отражены современные представления о механизмах экологического гомеостаза тонкой кишки, которые вносят свой вклад в противодействие формированию СИБР.

В таблице 2 представлены заболевания и расстройства, связанные с СИБР с точки зрения патофизиологии, по данным специалистов American Gastroenterological Association [5].

Специалисты American College of Gastroenterology также предложили список состояний, так или иначе связанных с синдромом избыточного бактериального роста. В таблице 3 отражены представления экспертов ACG о тех состояниях, которые могут быть связаны с СИБР [6].

Симптоматика СИБР

Симптомы, традиционно связанные с СИБР, включают вздутие живота, диарею и боль/дискомфорт в животе. Стеаторея может наблюдаться в более тяжелых случаях.

Что должно подтолкнуть врача к диагностическому поиску СИБР? Твёрдо доказана причинная связь между СИБР и нарушением пищеварения и мальабсорбции, как это видно, например, при дивертикулезе тощей кишки или энтероколических свищах. Здесь возможность диагностировать СИБР во многом зависит от способности оценить сопутствующую патологию, понять патогенез расстройств и клинических сценариев, связанных с риском развития СИБР (Табл. 2).

У очень пожилых людей СИБР был признан важной причиной необъяснимой диареи и потери веса [12]. В качестве индикатора относительного вклада различных факторов в формирование СИБР была проведена одна большая ретроспективная серия, основанная на исследовании дуоденального аспирата, полученного от пациентов, обследованных по поводу различных клинических состояний; выяснилось, что основными факторами риска СИБР являются пожилой возраст, стеаторея и употребление наркотиков. К значимо связанным заболеваниям относились воспалительное заболевание кишечника, хронический панкреатит и дивертикулез тощей кишки [18].

Существуют ли клинические предикторы СИБР

при различных болезненных состояниях, с которыми он был связан?

Установлено, что при болезни Крона СИБР был связан с фенотипом заболевания, а именно с фиброstenозом и предшествующей операцией, особенно резекцией илеоцекального клапана, а при циррозе печени – с такими осложнениями, как энцефалопатия и спонтанный бактериальный перитонит.

А что сейчас известно о предикторах СИБР у большой популяции пациентов с «функциональными» и необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами? Здесь данные пока недостаточно информативны. Сообщается, что СИБР чаще встречается при синдроме раздраженного кишечника (СРК) [19] и усиленной выработке метана (CH₄) при запорах. Однако в некоторых исследованиях не удалось документально зафиксировать какую-либо связь между СРК или его различными клиническими проявлениями и наличием СИБР [20]. По большей части, диарея или «газы», а не вздутие живота, по-видимому, являются наиболее важными прогностическими симптомами развития СИБР при СРК.

На основании изложенного, можно сделать следующие выводы:

1. У тех, кто предрасположен к СИБР из-за анатомических, патологических, фармакологических или других изменений, которые способствуют застою или рециркуляции содержимого толстой кишки или нарушению устойчивости к бактериям, СИБР может привести к диарее и в дальнейшем прогрессировать до полномасштабного синдрома мальабсорбции.

2. Связь между СИБР и симптомами у людей без очевидных предрасполагающих факторов менее очевидная, а симптомы этого состояния слабо предсказуемы. Вопреки распространенному мнению, диарея, а не вздутие живота наиболее тесно связана с СИБР.

Применение кальпротектина и других маркеров воспаления кишки для диагностики СИБР

В настоящее время нет убедительных доказательств, подтверждающих пользу от использования воспалительных маркеров, таких как кальпротектин, в диагностике СИБР.

Обычно лабораторные тесты у большинства людей, у которых имеется СИБР, находятся в пределах нормы. У лиц с выраженной микробной контаминацией тонкой кишки может произойти бактериальное повреждение слизистой оболочки кишки, что приведет к потере ферментов щеточной каймы и мальабсорбции углеводов и, в результате повреждения эпителиального барьера, к развитию энтеропатии с потерей белка. Конкуренция бактерий с хозяином за белок просвета также может способствовать гипопроteinемии и отеку.

При тяжелом СИБР в этих условиях может развиться воспаление, однако попытки обнаружить

Состояния, связанные с избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике [6]

Категория	Особое состояние
Механические причины	Опухоль тонкой кишки
	Заворот
	Инвагинация
	Послеоперационные причины
Системное заболевание	Сахарный диабет
	Склеродермия
	Амилоидоз
Подвижность	СРК
	Псевдо-обструкция
	Висцеральные миопатии
	Митохондриальные заболевания
Лекарства	Опиаты
	Сильные антисекреторные агенты
Нарушения всасывания	Недостаточность поджелудочной железы
	Цирроз (изменение состава желчных кислот)
	Другие нарушения всасывания
Иммунный	Вирус иммунодефицита человека
	Комбинированный переменный иммунодефицит
	Дефицит IgA
Другой	Старение (пожилые люди)
	Дивертикулез тонкой кишки

СИБР с помощью уровня кальпротектина в кале дают неоднозначные результаты. В некоторых исследованиях обнаружить повышенные уровни кальпротектина при СИБР не удалось [21]. В других исследованиях на лицах со склеродермией [22] и болезнью Крона [23] было показано, что повышенные уровни кальпротектина были ценным индикатором присутствия СИБР.

V_{12} -дефицит и другие факторы

Лабораторные исследования могут выявлять при СИБР повышенный уровень фолиевой кислоты и, реже, дефицит витамина V_{12} или другие дефициты.

В СИБР потенцирующее влияние на возникновение дефицита V_{12} могут оказывать несколько факторов: потребление кобаламина анаэробами, мальабсорбция витамина из-за конкурентного связывания с кобаламином из метаболитов кобаламина, генерируемых бактериями на рецепторе подвздошной кишки, и, при более тяжелом разрастании, повреждение слизистой оболочки, включающее место привязки.

Бактериальное потребление витаминов так-

же вызывает дефицит тиамин и никотинамида. Деконъюгация желчных кислот и последующее истощение пула желчных кислот приведет к нарушению переваривания жиров и жирорастворимых витаминов, что приводит к стеаторее и дефициту жирорастворимых витаминов. Хотя результирующая коагулопатия, чувствительная к витамину К, была описана в связи с СИБР [24], бактериальное производство витамина К в сочетании с усиленным всасыванием витамина из-за большей проницаемости может служить не только для поддержания, но даже для повышения уровня витамина К до такого уровня, что может потребоваться назначение варфарина для поддержания оптимального уровня свертывания крови [25].

Бактериальный синтез фолиевой кислоты может привести к необычной комбинации высокого уровня фолиевой кислоты и низкого уровня витамина V_{12} .

Исследование микробиома тонкой кишки

Основным препятствием для диагностики и понимания патогенеза СИБР является наше ограниченное представление о нормальных популяциях микробов тонкого кишечника. Прогресс в технологии отбора проб и методах подсчета популяций бактерий и продуктов их метаболизма должен обеспечить столь необходимую ясность в этом вопросе.

Хотя в последнее десятилетие наблюдается бурный рост исследований микробиома кишечника, микробиом тонкой кишки до сих пор не получил четкого определения, даже с помощью основных микробиологических методов, таких как культивирование.

Отличие нормальных популяций микробов тонкого кишечника от аномальных

В последние 2 года предпринимаются попытки понять, каким образом микробиом тонкой кишки связан с СИБР и аналогичными состояниями. Проблема здесь в том, что практически неизбежны различия в том, как определяется СИБР, в зависимости от используемых методов (например, культура или секвенирование следующего поколения). Что наиболее важно, полученные этими различными по своей природе методами данные нужно будет связать с симптомами пациента.

Центральная роль количественных кишечных культур в определении СИБР сейчас ставится под сомнение [26]. Так, недавний консенсус по тестам дыхания и желудочно-кишечным расстройствам пересмотрел определения СИБР, основанный на количественной культуре аспиратов тонкого кишечника, и рекомендовал новый порог $>10^3$ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл колиформ на свежей аспиратной культуре [15]. Это изменение было основано на всесторонней оценке литературы, которая показала, что уровни бактерий у здоровых субъектов редко превышают 10^2 КОЕ/мл с гораздо более высоким порогом $>10^5$ КОЕ/мл у субъектов с измененной анатомией кишечника [26].

Особенности техники аспирации и культивирования также заслуживают внимательного рассмотрения. Получить чистый незагрязненный образец может быть непросто. Аспирация из двенадцатиперстной кишки для доступа к тонкой кишке требует инвазивных методов, таких как верхняя эндоскопия. Кроме того, очень важно, чтобы образец был взят без загрязнения ротовой флорой, так как зонд проходит через ротовую полость. Стандартизованные количественные методы культур тонкого кишечника давно используются в нескольких академических медицинских центрах, имеющих опыт проведения таких культур. Их нелегко воспроизвести в обычных микробиологических лабораториях.

Сейчас появились более надежные методы аспирации, посева и секвенирования тонкой кишки. В недавнем исследовании с использованием защищенного катетера с двойным просветом образцы

были получены таким образом, чтобы снизить вероятность заражения бактериями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при прохождении катетера через эндоскоп. Это исследование также показало, что традиционное обращение с образцами не было идеальным ни для культивирования, ни для секвенирования [27].

Жидкость тонкого кишечника является слизистой, что затрудняет выделение и культивирование бактерий тонкого кишечника или извлечение ДНК для микробного секвенирования. Обработка аспиратов тонкого кишечника муколитическим агентом (дитиотреитолом) повысила урожайность при культивировании, подготовки библиотеки и секвенирования [27]. В крупномасштабном исследовании исследуемые лица подвергались эндоскопии верхних отделов с последующим посевом и секвенированием аспиратов тонкого кишечника. Данные культивирования четко показали, что идеальное пороговое значение для СИБР составляет $>10^3$ КОЕ/мл [28]. Это исследование также впервые продемонстрировало согласие между идентификацией СИБР с помощью дыхательного теста (повышение концентрации H_2 на $\geq 20\%$ выше исходного уровня после приема лактулозы), посевом и секвенированием, а также наличием клинических симптомов, указывающих на СИБР [28]. Напротив, другое недавнее исследование с использованием традиционной техники аспирации (однопросветный катетер) и определения СИБР ($\geq 10^5$ КОЕ / мл) показало, что связь между СИБР и клиническими симптомами не подтверждается и что микробные изменения тонкой кишки при функциональных расстройствах могут быть больше связаны с диетой [20].

Дыхательные тесты

Использование дыхательных тестов для диагностики СИБР не получило всеобщего признания. Есть много причин для этого. Дыхательный тест никогда не был полностью подтвержден по сравнению с посевом аспиратов тонкого кишечника. Некоторые проблемы связаны с несогласованностью проведения и интерпретации проверки дыхания. Некоторые исследования предпочитают глюкозу в качестве субстрата, другие – лактулозу. Также существуют большие расхождения в пороговых значениях для определения положительного результата дыхательного теста. Например, исследования показывают, что для положительного дыхательного теста на СИБР требуется 2 пика H_2 ; этот критерий пока не подтвержден.

На рисунках 1-3 приведены примеры графиков по результатам дыхательных тестов.

Необходимо подчеркнуть, что дыхательные тесты – это достаточно сложные процедуры. Современные данные показывают, что определение уровня CH_4 также имеет важное значение. CH_4 вырабатывается метаногенами, и для получения 1 моля CH_4 требуется 4 моля H_2 . Присутствие CH_4 подавляет уровень H_2 при дыхательных тестах. К счастью,

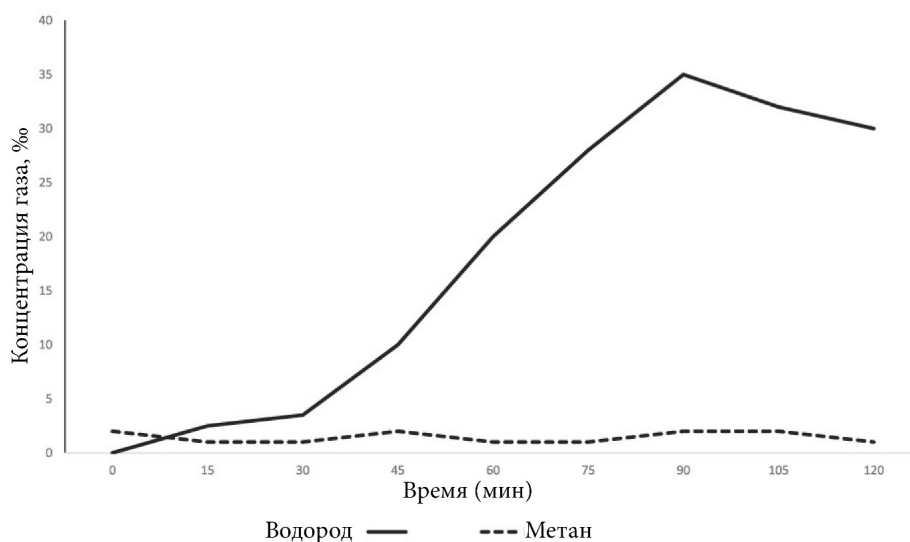


Рис. 1. Положительный водородный дыхательный тест, позволяющий предположить избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике [6]

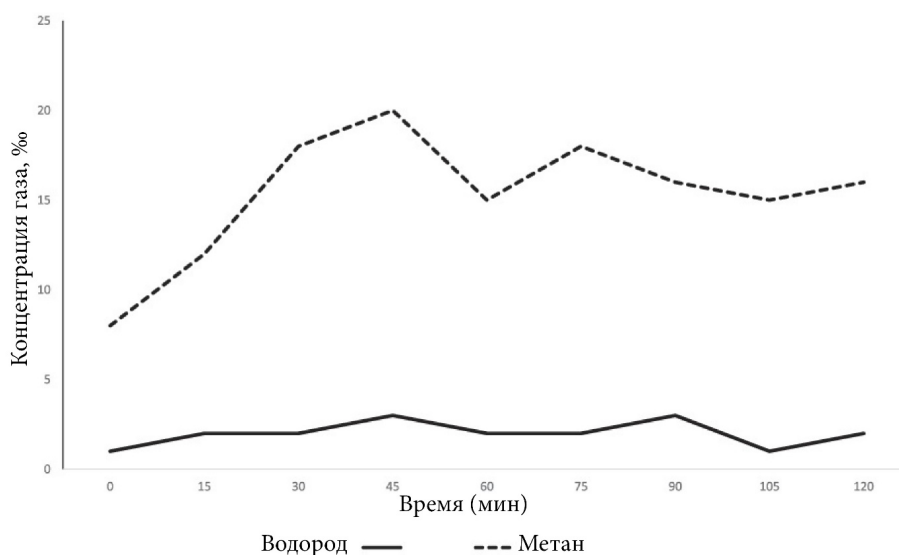


Рис. 2. Положительный тест на метан. Предполагается избыточный рост метаногенных бактерий в тонкой кишке [6]

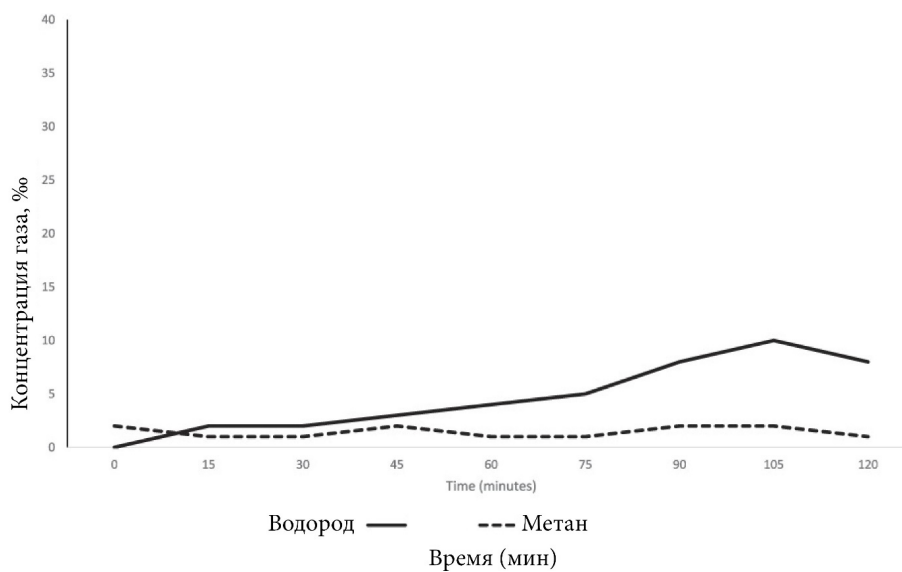


Рис. 3. Нормальный дыхательный тест [6]

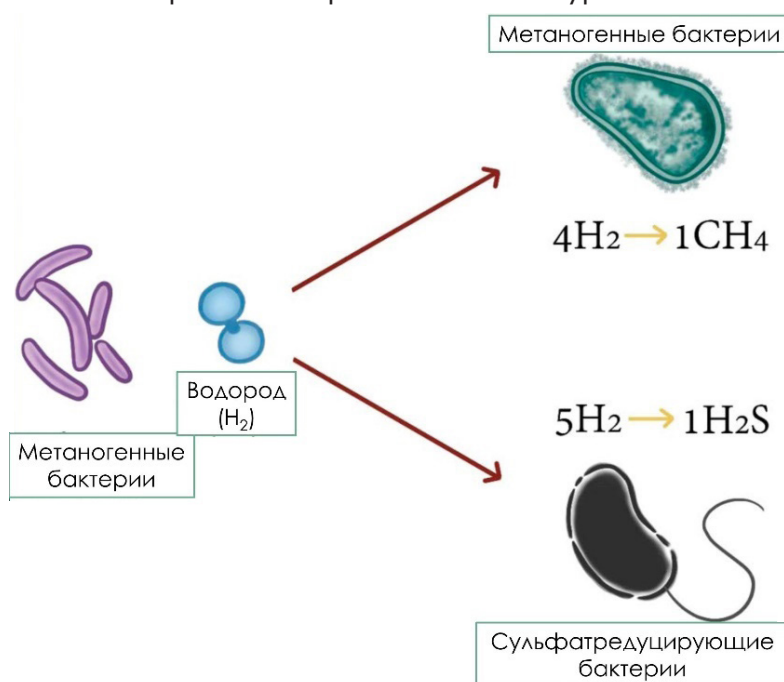


Рис. 4. СИБР. Процессы газообразования в пищеварительном тракте [6]

Табл. 4

Режимы приема антибиотиков для лечения избыточного бактериального роста в тонком кишечнике [5]

Антибиотик	Дозирование
Амоксициллин-клавулановая кислота	500/125 мг 3 раза в сутки
Ципрофлоксацин	250 мг 2 раза в день
Доксициклин	100 мг 2 раза в день
Метронидазол	250 мг 3 раза в день
Неомицин	500 мг 2 раза в день
Норфлоксацин	800 мг в сутки
Рифаксимин	800-1200 мг в сутки в разделенных дозах.
Тетрациклин	250 мг 4 раза в день
Триметоприм-сульфаметоксазол	1 г дважды в день

обычный дыхательный тест позволяет измерять как H₂, так и CH₄.

На рис. 4 показана взаимосвязь между классами кишечных организмов и продуктами их ферментации. Причина, по которой при СИБР водород не имеет четкой корреляции с клиническими симптомами, может заключаться в том, что водород потребляется в кишечнике для образования газа метана и H₂S.

Роли СИБР в генезе общих функциональных симптомов

Остается спорным вопрос о роли СИБР в генезе общих функциональных симптомов, например, тех,

которые рассматриваются как компоненты СРК.

Недавний систематический обзор и метаанализ пришли к выводу, что СИБР чаще встречается при СРК, чем в контрольной группе; при тестировании дыхания отношение шансов для СИБР у пациентов с СРК составляло 4,9, и до 33,5 % субъектов с СРК имели СИБР на основе культуры по сравнению с 8,2 % в контрольной группе [19]. Они также обнаружили, что дыхательный тест с лактулозой дает более высокий процент положительных результатов по сравнению с посевом или дыхательным тестом на глюкозу [19]. Исследования также показали, что, хотя СИБР связан с СРК с диареей, CH₄-положительные дыхательные тесты связаны с СРК

с преобладанием запора [29].

Лечение СИБР

Лечение СИБР должно быть сосредоточено на выявлении и коррекции (где возможно) основных причин, коррекции недостаточности питания и назначении антибиотиков. Это особенно важно для пациентов со значительным нарушением пищеварения и мальабсорбции.

По всем уже перечисленным причинам оценка пациента с подозрением на СИБР должна включать выявление связанных с этим последствий для питания, а также идентификацию потенциально корректируемых предрасполагающих факторов, таких как синдром слепой кишечной петли, стриктура тонкой кишки или кишечно-кишечный свищ. Если, как это часто бывает, основная проблема не может быть исправлена, следует сосредоточить внимание на исправлении любого дефицита питания.

Лечение плохо всасывающимся антибиотиком

Хотя было показано, что СРК отвечает на терапию плохо всасывающимся антибиотиком, роль СИБР или его эрадикация в возникновении этого ответа требует дальнейшего подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Исследования фазы 3 подтверждают роль минимально абсорбируемого антибиотика рифаксимины в лечении СРК с диареей [27, 28]. Хотя точный механизм действия рифаксимины при СРК еще предстоит определить, в настоящее время имеются доказательства того, что ответ на рифаксимин может быть связан с наличием СИБР [30]; у тех, у кого на исходном уровне был положительный дыхательный тест, было больше шансов (59,7 %) на улучшение по сравнению с теми, у кого был отрицательный дыхательный тест (29,8 %).

Ограничением этих последних данных является то, что дыхательный тест проводился только у небольшой группы субъектов с СРК. Кроме того, важно понимать, что проведение крупномасштабных исследований по лечению СИБР и изучению его влияния на такие состояния, как СРК, невозможно было надежно провести 3-4 года назад. Недавние согласованные документы и руководства по тестированию СИБР обеспечили основу для стандартизации дыхательного тестирования и интерпретации [15, 16].

Тактика антибиотикотерапии при СИБР

Существует ограниченная база данных, которая поможет клиницисту разработать стратегии антибиотикотерапии для СИБР в любом контексте. Терапия остается, по большей части, эмпирической, но необходимо всегда помнить о потенциальных рисках длительной терапии антибиотиками широкого спектра действия.

Целью антибактериальной терапии при СИБР является не искоренение микробиоты тонкого кишеч-

ника, а ее регулирование таким образом, чтобы это привело к устранению симптомов. В идеале выбор противомикробных средств должен отражать результаты испытаний на чувствительность *in vitro*, это обычно нецелесообразно, поскольку обычно сосуществуют разные виды бактерий с различной чувствительностью к антибиотикам. Таким образом, лечение антибиотиками остается, в основном, эмпирическим. Кроме того, данные в поддержку какой-либо одной схемы приема антибиотиков ограничены. В принципе, эффективный режим приема антибиотиков должен охватывать как аэробные, так и анаэробные кишечные бактерии. Список схем лечения антибиотиками, которые использовались при СИБР, приведен в таблице 4.

Как долго нужно продолжать лечение антибиотиками? Этот вопрос требует дальнейших исследований. В целом, однократный 7-10-дневный курс улучшает симптомы СИБР на срок до нескольких месяцев у 46-90 % пациентов и дает отрицательный результат дыхательных тестов у 20-75 % [16,31,32].

Рифаксимин был предметом ряда рандомизированных контролируемых испытаний; в недавнем метаанализе сообщается об общей степени эрадикации при его применении у 70 % пациентов с СИБР [33]; дозировка препарата варьировала от 800 мг/сут в течение 4 недель до 1200 мг/сут в течение 7 дней [34-36].

Как справиться с так называемым кишечным разрастанием метаногенных бактерий? Одно неконтролируемое исследование показало, что может быть эффективна комбинация неомицина и рифаксимины [37].

Проблемой остается рецидив после первого курса антибактериальной терапии (до 44 % через 9 месяцев). Он наиболее вероятен среди пожилых людей, а также тех, кто перенес аппендэктомию, и тех, кто в анамнезе постоянно принимал ингибиторы протонной помпы [38]. В связи с рецидивами симптоматики, некоторым пациентам могут потребоваться повторные (например, первые 5-10 дней каждого месяца) или непрерывные курсы антибактериальной терапии. Для последних рекомендуется чередование схем приема антибиотиков, чтобы предотвратить развитие резистентности. Тактика ведения должна быть индивидуализирована, учитывая такие риски, как диарея, инфекция *Clostridium difficile*, лекарственная непереносимость; также следует принимать во внимание стоимость лечения. Нет необходимости повторять диагностические тесты для СИБР после антибактериальной терапии, если желудочно-кишечные симптомы отвечают на лечение.

Заключение

СИБР остаётся актуальной и сложной проблемой в гастроэнтерологии. Продолжается активное изучение этого важного состояния в практике гастроэнтеролога. Суммируя рекомендации ACG, можно сделать следующие выводы:

Рекомендации American College of Gastroenterology для практического врача по диагностике и лечению СИБР [6].

Категория	Вывод
Симптомы	Вздутие живота и газы считаются традиционными симптомами СИБР. Однако данные свидетельствуют о том, что необъяснимая диарея может быть более важной.
Признаки	Хотя мальабсорбция (стеаторея и дефицит витаминов) может наблюдаться при СИБР, это нечасто при отсутствии слепых петель или других структурных причин СИБР.
Причины СИБР	Существует ряд причин СИБР. Хорошее правило-рассматривать СИБР каждый раз, когда есть застой в тонкой кишке. Есть свидетельства того, что СИБР присутствует у подгруппы пациентов с СРК.
Диагностика	Культура считается золотым стандартом с новым руководством, предлагающим пороговое значение $> 10^3$ КОЕ колиформ / мл в дуоденальном аспирате. Дыхательный тест (на лактулозу и глюкозу) чаще всего используется для диагностики СИБР и, по-видимому, выявляет субъектов, которые могут реагировать на лечение. Метан при тестировании дыхания определяется по-другому и теперь называется избыточным ростом метаногена в кишечнике.
Лечение	Антибиотики в настоящее время являются основой лечения.

1. В настоящее время дыхательные тесты остаются важнейшим методом диагностики СИБР для диагностики СИБР у пациентов с СРК.

2. Рекомендуется использование глюкозного и лактулозного водородных дыхательных тестов для диагностики СИБР пациентов при наличии симптоматики и подозрении на нарушение моторики, а также у пациентов с симптомами (боль в животе, газы, вздутие живота и/или диарея) после предшествующих операций органах брюшной полости.

4. Не рекомендуется использовать дыхательные тесты для диагностики СИБР у бессимптомных пациентов, принимающих ИПП.

5. Для диагностики чрезмерного роста метан-продуцирующих организмов у пациентов, страдающих запорами, рекомендуется проведение этим пациентам использованием дыхательных тестов с глюкозой или лактулозой с определением метана (CH_4).

6. Для ликвидации чрезмерного роста бактерий в тонкой кишке и устранения симптоматики у пациентов с симптомами СИБР, рекомендуется использование антибиотикотерапии.

Литература

1. К.В. Пивакин, В.Р. Гречишников, М.С. Решетова, В.Т. Пивакин. Связь синдрома раздраженного кишечника и синдрома избыточного бактериального роста: бактериальная гипотеза в основе функционального заболевания. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2021; 31(1). с.54-63
2. Фадеева М.В., Схитладзе М.Р., Пивакин В.Т. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(3):38-48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-38-48>
3. П.А. Кляритская, В.В. Кривой, П.А. Пскова, Т.А. Цаняк. Актуальные вопросы проведения и оценки результатов водородных дыхательных тестов в положениях современных консенсусов *Крымский терапевтический журнал*, 2019, №2, с. 5-17
4. A. Rezaie, M. Buresi, A. Lembo et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus / *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(5): 775-784. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418558/>
5. Eamonn M. M. Quigley et al. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review *Gastroenterology* 2020; 159:1526-1532

6. Pimentel, Mark MD, et al. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth, *The American Journal of Gastroenterology*; February 2020 – Volume 115 – Issue 2 – p 165-178 doi: 10.14309/ajg.0000000000000501
7. Donaldson RM Jr. Studies on the pathogenesis of steatorrhea in the blind loop syndrome. *J Clin Invest* 1965; 44:1815-1825.
8. Drasar BS, Shiner M, McLeod GM. Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. *Gastroenterology* 1969;56:71-79.
9. Drasar BS, Shiner M. Studies on the intestinal flora. II. Bacterial flora of the small intestine in patients with gastrointestinal disorders. *Gut* 1969;10:812-819.
10. Gorbach SL. Intestinal microflora. *Gastroenterology* 1971;60:1110-1129.
11. King CE, Toskes PP. Small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1979;76:1035-1055.
12. Roberts SH, James O, Jarvis EH. Bacterial overgrowth syndrome without "blind loop": a cause for malnutrition in the elderly. *Lancet* 1977;2:1193-1195.
13. Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med* 1969;281:122-127.
14. Metz G, Gassull MA, Drasar BS, et al. Breath-hydrogen test for small-intestinal bacterial colonisation. *Lancet* 1976;1:668-669.
15. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017;112:775-784.
16. Quigley EMM. Symptoms and the small intestinal microbiome—the unknown explored. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:457-458.
17. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, et al. ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2020;115:165-178.
18. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:1059-1067.
19. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1279-1286.
20. Saffouri GB, Shields-Cutler RR, Chen J, et al. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Nat Commun* 2019;10:2012.
21. Montalto M, Santoro L, Dalvai S, et al. Fecal calprotectin concentrations in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis* 2008;26:183-186.
22. Marie I, Leroi AM, Menard JF, et al. Fecal calprotectin in systemic sclerosis and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015;14:547-554.
23. Ricci JERJ, Chebli LA, Ribeiro T, et al. Small-Intestinal bacterial overgrowth is associated with concurrent intestinal inflammation but not with systemic inflammation in Crohn's disease patients. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52:530-536.
24. Oliveira RB, Martinelli ALC, Troncon LEA, et al. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and vitamin K responsive coagulopathy: a previously unrecorded association. *BMJ Case Rep* 2018 Jun 6;2018: bcr2017223531.
25. Giuliano V, Bassotti G, Mourvaki E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and warfarin dose requirement variability. *Thromb Res* 2010;126:12-17.
26. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008;53:1443-

1454.

27. Leite G, Morales W, Weitsman S, et al. Optimizing microbiome sequencing for small intestinal aspirates: validation of novel techniques through the REIMAGINE study. *BMC Microbiol* 2019;19:239.
28. Leite G, Villanueva-Millan MJ, Celly S, et al. 4 First large scale study defining the characteristic microbiome signatures of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO): detailed analysis from the Reimagine study. *Gastroenterology* 2019;156:S1–S2.
29. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, et al. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1612-1618.
30. Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R, et al. Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1886-1893.
31. Pittman N, Rawn SM, Wang M, et al. Treatment of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57:1802-1811.
32. Adike A, DiBaise JK. Small intestinal bacterial overgrowth: nutritional implications, diagnosis, and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47:193-208.
33. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with metaanalysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:604-616.
34. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13:111-116.
35. Majewski M, Reddymasu SC, Sostarich S, et al. Efficacy of rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Med Sci* 2007;333:266-270.
36. Yang J, Lee HR, Low K, et al. Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS. *Dig Dis Sci* 2008;53:169-174.
37. Low K, Hwang L, Hua J, et al. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:547-550.
38. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2031-2035.

Особенности ведения пациентов с коморбидными заболеваниями на фоне острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

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

Features of patients with comorbid diseases against the background of acute coronary syndrome without lifting the ST segment treatment

Y.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itzkova, E.Y. Turna, E.A. Kostyukova, V.V. Kilessa

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

Ключевые слова: коморбидные заболевания, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, лечение

Резюме

Особенности ведения пациентов с коморбидными заболеваниями на фоне острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

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

За последние годы были достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении острого коронарного синдрома, что нашло отражение в международном снижении показателей смертности. Но в то же время сохраняет свою актуальность тема коморбидности у больных с кардиоваскулярной патологией, смертность при которой остается высокой, особенно у пациентов с ишемической

Лутай Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: lutai2309@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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

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

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

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

болезнью сердца. При этом коморбидные пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST остаются одной из наиболее сложных категорий для медикаментозного и инвазивного лечения, что требует систематизации накопленного опыта и выработки алгоритма ведения данных больных.

В статье представлены современные данные европейских и национальных рекомендаций по ведению пациентов с наиболее часто выявляемыми коморбидными заболеваниями на фоне острого коронарного синдрома: артериальной гипертензией, сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий, хронической болезнью почек, старческой астенией.

С учетом различных коморбидных заболеваний у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST сделан акцент на обязательную оценку ближних и отдаленных ишемических исходов с помощью специальных шкал, обоснованный выбор препаратов, расчет доз лекарственных средств, определения стратегии хирургического лечения в зависимости от уровня клинических рисков.

Ключевые слова: коморбидные заболевания, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, лечение

Abstract

Features of patients with comorbid diseases against the background of acute coronary syndrome without lifting the ST segment treatment

Y.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itzkova, E.Y. Turna, E.A. Kostyukova, V.V. Kilessa

Significant progress has been made in the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome in recent years, reflected in the international decline in mortality rates. But at the same time, the topic of comorbidity among patients with cardiovascular pathology, where the mortality rate remains high, especially in patients with coronary heart disease, remains relevant. Meanwhile, comorbid patients with acute coronary syndrome without lifting the ST segment remain one of the most complex categories for medical and invasive treatment, which requires the systematization of accumulated experience and the development of an algorithm for data treatment of patients.

The article presents modern data of European and national recommendations on the treatment of patients with the most commonly detected comorbid diseases against the background of acute coronary syndrome: arterial hypertension, diabetes, atrial fibrillation, chronic kidney disease, senile asthenia.

Taking into account various comorbid diseases among patients with acute coronary syndrome without lifting the ST segment, the emphasis is on the mandatory assessment of near and distant ischemic outcomes with the help of special scales, reasonable choice of drugs, calculation of doses of medicines, determination of surgical treatment strategy depending on the level of clinical risks.

Keywords: comorbidity, acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, treatment

25-26 июня 2021 г. в онлайн формате прошел Региональный конгресс Российского кардиологического общества в Пятигорске «Кардиология 2021 — новые вызовы и новые решения». В его работе приняли участие ведущие российские эксперты не только в области кардиологии, но и в смежных дисциплинах из различных городов России.

Один из симпозиумов был посвящен проблеме коморбидных состояний на фоне острого коронарного синдрома. Понятие коморбидности особенно актуально для больных с сердечно-сосудистой патологией, смертность при которой остается высокой, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. При этом, коморбидные пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) остаются одной из наиболее сложных категорий для медикаментозного и инвазивного лечения, что требует систематизации накопленного опыта и выработки алгоритма ведения таких

больных.

ОКСбпST – это остро возникшие клинические признаки ишемии миокарда, сопровождающиеся на электрокардиограмме отсутствием стойкого подъема сегмента ST (длительностью более 20 минут), как минимум, в двух смежных отведениях и отсутствием остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса, который может закончиться нестабильной стенокардией или развитием инфаркта миокарда [2].

На сегодняшний день принято оценивать ишемические риски и исходы ОКСбпST количественно при помощи шкал. Наиболее распространенной и общепризнанной для оценки прогноза является шкала GRACE. При помощи данной шкалы оценивается риск развития ближайших (в процессе госпитального лечения и в течение последующего полугодия) негативных сердечно-сосудистых исходов (смерть, инфаркт миокарда) при условии выбора консер-



Рис. 1. Выбор стратегии ведения пациента с ОКСбпST

вативной стратегии лечения. Критериями данной шкалы являются: возраст, СН Killip, уровень систолического АД, ЧСС, уровень сывороточного креатинина, положительный тест на тропонины, изменения сегмента ST, остановка сердца. Риск, оцениваемый по шкале GRACE, принято интерпретировать как: низкий – смертность менее 1% (при расчете при помощи автоматического калькулятора), количество баллов (при выполнении расчетов вручную) менее 109; средний – смертность от 1% до 3% (при расчете при помощи автоматического калькулятора); количество баллов (при выполнении расчетов вручную) от 109 до 140; высокий – смертность более 3% (при расчете при помощи автоматического калькулятора); количество баллов (при выполнении расчетов вручную) более 140.

В 2014 году была предложена к использованию шкала GRACE 2, позволяющая оценивать риск летального исхода в более долгосрочной перспективе (через 1 и 3 года после ОКС), а также риск развития летального исхода и/или острого инфаркта миокарда (ОИМ) [3].

Современный алгоритм ведения ОКСбпST представлен на рисунке 1.

Острому коронарному синдрому присущ широкий спектр клинических проявлений и риск неблагоприятных исходов. Во многих случаях при лечении пациентов с ОКСбпST необходимо учитывать такую коморбидную патологию, как: артериальная

гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), фибрилляция предсердий (ФП), хроническая болезнь почек (ХБП), острая и хроническая сердечная недостаточность (ОСН, ХСН), старческая астения [1, 2].

Установлено, что АГ и различные варианты ИБС объединяют следующие общие моменты: одинаковые для обоих заболеваний факторы риска и единые механизмы возникновения и прогрессирования, к которым относят эндотелиальную дисфункцию, нарушение нейрогормональной (нейрогуморальной) регуляции с гиперактивацией прессорных, антидиуретических, проагрегантных и пролиферативных факторов и систем и подавлением/истощением депрессорных, диуретических, антиагрегантных и антипролиферативных, а также патологическое ремоделирование сердца и сосудов [4.]. Сочетание АГ и ОКСбпST приводит к взаимному влиянию на течение заболеваний, характер и тяжесть осложнений, нередко затрудняет диагностику, определяет особенности выбора антигипертензивных препаратов. Согласно национальным клиническим рекомендациям пациентам с ОКСбпST моложе 65 лет, без ХБП, получающим антигипертензивную терапию, в связи с доказанными преимуществами в снижении риска сердечно-сосудистых событий рекомендуется снижать САД до целевого уровня ≤ 130 мм рт. ст. при хорошей переносимости. У пожилых пациентов (≥ 65 лет) и/или с наличием ХБП рекомендовано снижать САД до целевых значений 130-139 мм рт.

Дозы антитромботических лекарственных средств при нарушенной функции почек

Препарат		ХБП 1-3 СКФ > 30 мл/мин/1,73 м ²	ХБП 4 СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ²	ХБП 5 СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²
Антиагреганты				
АСК	Неотложная помощь	150-325 мг		
	Плановое назначение	Согласно инструкции, АСК противопоказана при тяжелом нарушении функции почек без уточнения уровня КлКр/рСКФ. В таких случаях рекомендуется индивидуальная оценка пользы/рисков назначения.		
Клопидогрел	Неотложная помощь	300-600 мг/сут	300-600 мг/сут	Нет данных.
	Плановое назначение	75 мг/сут	75 мг/сут	
Прасугрел		60 мг, затем 10 мг	60 мг, затем 10 мг	Не рекомендуется
Тикагрелор		180 мг, затем 90 мг 2 р	180 мг, затем 90 мг 2 р	Коррекция дозы не требуется, при гемодиализе не показан.
Эптифибатид		КК ≥50 мл/мин: обычная доза. КлКр ≥30, но <50 мл/мин: доза для инфузии снижена до 1,0 мкг/кг/мин.	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Антикоагулянты				
НФГ		Доза подбирается под контролем АЧТВ независимо от фильтрационной функции почек		
Эноксапарин натрия		1 мг/кг 2 р	у пациентов <75 лет: 1 мг/кг 1 раз в сутки 1 мг/кг у пациентов ≥75 лет и старше: 1 мг/кг 1 раз в сутки	Не рекомендуется
Фондапаринукс натрия		2,5 мг п/к 1 раз в сутки	Не рекомендуется при СКФ<20	Не рекомендуется
Бивалирудин		Болюс 0,75 мг/кг в/в Инфузия 1,75 мг/кг/час	Болюс 0,75 мг/кг в/в Инфузия 1 мг/кг/час	Не рекомендуется
Ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки		2,5 мг 2 раза в сутки	2,5 мг 2 раза в сутки	Не рекомендуется

ст. Всем пациентам рекомендуется снижать ДАД до целевых значений <80 мм.рт. ст, но не < 70 мм.рт.ст. Для контроля АД предпочтительны бета- адреноблокаторы и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (IA) [5].

Также в клинической практике часто выявляется сочетание ОКСбпСТ с СД. У пациентов с СД высокая частота безболевых («немых») форм ИБС и ИМ: до 60% ИМ могут протекать малосимптомно. Для пациентов с СД характерно многососудистое, диффузное поражение коронарного русла и выраженный кальциноз коронарных артерий [10]. Смертность при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с СД выше в 2-3 раза. Согласно европейским и национальным рекомендациям всем пациентам с подозрением на ОКС рекомендуется проводить скрининг на наличие СД и мониторировать уровень глюкозы у пациентов с уже установленным диагнозом [2, 6, 8]. Наличие СД относит пациентов с ОКСбпСТ сразу к среднему риску неблагоприятного

исхода и им рекомендовано проведение инвазивной стратегии (ЧКВ) в течение 72 часов от момента поступления в стационар с использованием радиального доступа (IC). У стабильных пациентов с многососудистым поражением и приемлемым операционным риском предпочтительнее использование аортокоронарного шунтирования (IA). С целью снижения риска сердечно-сосудистых событий и осложнений рекомендуется назначение двойной антиагрегантной терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту и другие ингибиторы агрегации тромбоцитов (тикагрелор или прасугрел), в течение 1 года (IA), с продлением данной терапии до 3 лет при отсутствии больших кровотечений (IIa A). Рекомендуется дополнительное назначение к ацетилсалициловой кислоте ривароксабана в дозе по 2,5 мг 2 раза в сутки пациентам с установленными ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, с поражением нескольких сосудистых бассейнов, при отсутствии высокого риска кровоте-

ний, который определяется с использованием шкал PRECISE-DAPT, DAPT score [7]. У пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка необходимо назначение метаболически нейтральных и высококардиоселективных бета-блокаторов и ингибиторов АПФ (IA). Также все пациентам рекомендовано назначение статинов в высоких дозировках (IA). Сахароснижающая терапия показана пациентам с уровнем глюкозы > 10 ммоль/л с целевыми уровнями, адаптированными к сопутствующим заболеваниям, чтобы избежать эпизодов гипогликемии (IIA C). Менее жесткий контроль уровня глюкозы рекомендуется рассмотреть у пациентов с большим числом коморбидностей и длительным течением СД [9].

В клинической практике часто сочетается ОКСбпСТ с ФП, что приводит к значительному повышению риска возникновения ишемического инсульта и является основанием для продолжительного лечения пероральными антикоагулянтами. После неосложненного ЧКВ рекомендуется раннее прекращение приема ацетилсалициловой кислоты (< 1 недели) или до 1 месяца при высоком риске ишемических событий с продолжением двойной антитромботической терапии с применением оральных антикоагулянтов и ингибиторов P2Y₁₂ (предпочтительно клопидогрела) до 12 месяцев в случае низкого риска тромбоза стентов или в ситуации, если риск кровотечений превышает риск тромбоза стента независимо от его типа (IB). Если риск тромбоза стента выше риска кровотечения, применение тройной терапии (АСК+клопидогрел+ПОАК) может быть продлено на срок более 1 недели (IIaC) [11]. Если пациенту не проводилось ЧКВ, то возможно назначение одного дезагреганта, преимущественно, блокатора P2Y₁₂ и ПОАК, с отменой дезагреганта через 6-12 месяцев. Доза ПОАК зависит от превалирования высокого риска кровотечения над риском тромбоза стента или ишемического инсульта. При высоком риске рекомендуемая доза ривароксабана 15 мг/сут, дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки, апиксабана 2,5 мг 2 раза в день на срок, сопутствующий одинарной или двойной антиагрегантной терапии.

Пациентам с ОКСбпСТ и ХБП, многососудистым поражением коронарного русла, высоким хирургическим риском и ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года предпочтительнее проведение АКШ, менее 1 года – ЧКВ. У пациентов с умеренной или тяжелой ХБП (СКФ 15-44 мл/мин/1,73 м²) рекомендуется ограничить объем вводимого контрастного вещества. Если ожидаемый объем контрастного вещества во время КГ/ЧКВ превышает 100 мл, рекомендуется гидратация с использованием изотонического раствора натрия хлорида – внутривенная инфузия со скоростью 1 мл/кг/час за 12 часов до процедуры и, как минимум, 24 часа после ее окончания (для пациентов с ФВ ЛЖ < 35% или хронической сердечной недостаточностью более 2 функционального класса по NYHA – 0,5 мл/кг/ч). Возможно также использование методик с гидрата-

цией под контролем центрального венозного давления или внутривенным введением фуросемида с восполнением объема потерянной жидкости изотоническим раствором натрия хлорида.

У пациентов с тяжелой ХБП (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²) может быть рассмотрена целесообразность профилактической гемофильтрации за 6 часов до ЧКВ с замещением жидкости со скоростью 1000 мл/час без ее потери и гидратация, как минимум, 24 часа после процедуры [2].

При назначении антитромботических лекарственных средств рекомендуется использовать те же препараты первой линии, что и при нормальной функции почек, но с соответствующей коррекцией дозы по показаниям (табл1).

Часто ведущей причиной неблагоприятного исхода ОКСбпСТ является ОСН. Такие пациенты относятся к критериям очень высокого риска, которым необходимо проведение немедленного инвазивного вмешательства в течение 2 часов (IC). Ранняя инвазивная стратегия (< 24 часов) рекомендована больным хотя бы с одним критерием высокого риска: повышение или понижение уровня тропонинов, динамические изменения ST-T, риск по шкале GRACE>140 (IA). Рекомендуется проведение ЧКВ с восстановлением кровотока по симптом-связанной артерии. Если коронарная анатомия не подходит для ЧКВ, необходимо провести АКШ. Рутинное использование баллонной внутриаортальной контрпульсации не рекомендуется, но ее следует рассмотреть с целью повышения выживаемости у отдельных пациентов с механическими осложнениями ОКСбпСТ (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв папиллярных мышц или хорд створок митрального клапана) и нестабильностью гемодинамики / кардиогенным шоком [2].

Развитие ХСН не влияет на тактику инвазивного вмешательства. У пациентов с одно- или двухсосудистым поражением рекомендуется проведение ЧКВ, при многососудистом поражении приоритет отдается АКШ. ХСН с низкой фракцией выброса относит пациентов к критериям среднего риска с проведением КАГ до 72 часов с момента госпитализации. В дальнейшем необходимо назначение лекарственных препаратов для улучшения прогноза: ингибиторов АПФ (или БРА), бета-блокаторов (IA), антагонистов минерал кортикостероидов (IB). Симптомным пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года, с ФВ < 35%, несмотря на оптимальную консервативную терапию более 40 дней после острого события, необходимо рассмотреть возможность имплантации кардиовертера-дефибриллятора или синхронизирующего устройства по показаниям (IA) [2].

Старение является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Из-за увеличения продолжительности жизни и снижения фертильности доля гериатрического населения быстро увеличивается во всем мире [12]. С возрастом увеличивается количество больных с ИБС,

АГ, ХБП и т.д. также данный показатель входит во многие кардиологические шкалы. У пожилых пациентов с ОКСбпСТ рекомендуется конкретизировать анти тромботическую терапию с учетом веса тела и функции почек (IC). Тактика инвазивной стратегии должна рассматриваться с учетом соотношений риск/польза, оценкой продолжительности и качества жизни, наличием коморбидной патологии (IIa A). Также необходимо тщательно проводить коррекцию дозы лекарственных препаратов для снижения побочных эффектов.

Таким образом, разнообразный коморбидный фон пациента создает определенные трудности для практикующих врачей, что требует более многогранного подхода, контроля безопасности фармако-терапии при выборе схем медикаментозного лечения и выбора хирургической стратегии.

Литература

1. Верткин А.А., Ховасова Н.О. Коморбидность — новая патология. Технологии ее профилактики и лечения // Архивъ внутренней медицины. — 2013; 4: 69-72.
2. Барбараиш О.А., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. // Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449
3. В.А. Кокорин, М.Н. Арефьев, П.Г. Гордеев. Шкала GRACE 2.0 для прогнозирования течения острого коронарного синдрома: какой из маркеров повреждения миокарда использовать? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 37-45.
4. Макалкин В.П. Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — одно из условий единого подхода к терапии // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11, № 2. — С. 90-94
5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др // Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786
6. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:267-315.
7. <https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/precise-dapt.html>
8. Эрлих А.А., Грацианский Н.А., участники регистра РЕКОРД. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом. Данные регистра РЕКОРД // Кардиология. — 2011; 11: 16-21.
9. https://www.dia-endojournals.ru/jour/issue/vienIssue/1123/pdf_5
10. Saely C., Drexel H., Sourij H, et al. Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis // Atheroscler. — 2008; 199: 317-22.
11. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).: European Heart Journal, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373-498
12. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». // Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46.

Анализ возможных предикторов неэффективного контроля артериальной гипертензии при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии

Т.О. Кот, О.Н. Крючкова

Analysis of possible predictors of ineffective blood pressure control with two-drug combination therapy

T.O. Kot, O.N. Kryuchkova

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, двойная антигипертензивная терапия, контроль артериального давления, предикторы

Резюме

Анализ возможных предикторов неэффективного контроля артериальной гипертензии при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии

Т.О. Кот, О.Н. Крючкова

В настоящее время у подавляющего большинства пациентов с артериальной гипертензией рекомендуется стратегия стартового назначения двух антигипертензивных лекарственных средств при артериальной гипертензии (АГ). Однако достичь эффективного контроля артериального давления (АД) с применением стартовой двойной терапии возможно не у всех пациентов, что приводит к необходимости усиления медикаментозного лечения путем добавления третьего антигипертензивного агента. Данный факт, а также отсутствие алгоритма прогнозирования достижения целевых уровней АД диктует необходимость поиска предикторов достижения контроля при использовании двух гипотензивных препаратов.

Цель исследования: улучшить качество жизни пациентов с АГ путем выявления предикторов достижения контроля АД при применении стартовой двойной антигипертензивной терапии.

Материал и методы: Исследование проводилось с участием 88 пациентов с гипертонической болезнью. Критериями включения были: добровольное согласие на участие, неконтролируемая АГ, отсутствие базисной антигипертензивной терапии в течение минимум 1 месяца, высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск (ССР). Обследование выполнялось в соответствии с действующим

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

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

щими стандартами. Проводился комплексный анализ факторов ССР, поиск признаков бессимптомного поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Статистическая обработка данных производилась с помощью программ MedStat, «Statistica 10».

Результаты: уровень эффективного контроля АД при применении стартовой двойной антигипертензивной терапии составил 33,3%. Предикторами отсутствия эффективного контроля служили фактор возраста, снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипергликемия, ожирение, гиперурикемия, гипертрофия левого желудочка. При межгрупповом сравнении выявлены достоверно более высокие средние показатели АД у неответчиков на стартовую двойную антигипертензивную терапию.

Выводы: отсутствие единых алгоритмов прогнозирования эффективности двухкомпонентной терапии диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы. При этом, более высокие уровни АД и более высокий ССР, а также поражение органов-мишеней прогнозируют трудности для адекватного контроля АД и предполагают необходимость более агрессивного стартового лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, двойная антигипертензивная терапия, контроль артериального давления, предикторы

Abstract

Analysis of possible predictors of ineffective blood pressure control with two-drug combination therapy

T.O. Kot, O.N. Kryuchkova

Currently a strategy of initial two-drug combination therapy for treatment of arterial hypertension is recommended. However, not all patients can achieve effective blood pressure (BP) control with the two drugs, which necessitates augmenting drug treatment by adding a third blood pressure lowering drug. This fact, as well as the absence of an algorithm for predicting the achievement of target BP levels, dictates the need to search for predictors of achieving BP control.

The aim of the study: to improve the quality of patients' life by identifying predictors of achieving BP control when prescribing an initial two-drug combination therapy.

Material and methods: The study included 88 patients with essential hypertension. Inclusion criteria were: voluntary consent, uncontrolled hypertension, absence of basic pressure lowering drug treatment for at least 1 month, high and very high cardiovascular risk (CVR). The survey was carried out in accordance with applicable standards. A comprehensive analysis of CVR factors, a search for signs of asymptomatic target organ damage and associated clinical conditions were carried out. Statistical data processing was carried out using the MedStat and Statistica 10 programs.

Results: the effectiveness of initial two-drug combination therapy was 33.3%. The predictors of non-effective BP control were age, decreased high-density lipoprotein, hyperglycemia, obesity, hyperuricemia, left ventricular hypertrophy. Intergroup comparison revealed significantly higher mean BP values in non-responders.

Conclusions: the absence of unified algorithms for predicting the effectiveness of two-drug combination therapy dictates the need for further study of the problem. At the same time, higher BP levels and a higher level of CVR, as well as target organ damage, predict difficulties for adequate BP control and suggest the need for more aggressive treatment.

Key words: arterial hypertension, two-drug combination therapy, blood pressure control, predictors

Принимая во внимание результаты исследования SPRINT, Американский колледж кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация в 2017 году опубликовали рекомендации по применению стартовой двойной антигипертензивной терапии у пациентов со 2-й стадией артериальной гипертензии (АГ) и средним артериальным давлением (АД), превышающим целевой уровень на 20/10 мм рт. ст. [1]. В последующем Европейское общество кардиологов и Европейское общество гипертонии также закрепили положение о применении, в качестве первого шага терапии, двух гипотензивных лекарственных средств у большинства больных, требующих медикаментозного ле-

чения [2]. Воздействие сразу на несколько звеньев патогенеза должно способствовать ускорению достижения целевых уровней АД у пациентов с гипертонией, ведь известно, что адекватный контроль приводит к снижению смертности и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, в частности, снижает частоту смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) на 20-25%, а острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – на 35-40% [3, 4].

Однако достичь эффективного контроля АД с применением стартовой двойной терапии возможно не у всех пациентов, что приводит к необходимости усиления медикаментозного лечения путем до-

бавления третьего антигипертензивного агента [2]. Важной и нерешенной задачей при этом является отсутствие единого алгоритма, позволяющего прогнозировать эффективность контроля АД при применении стартовой двойной терапии у конкретного больного. Выявление предикторов контроля необходимо для прогнозирования результатов лечения, что будет способствовать сокращению сроков подбора адекватной медикаментозной стратегии и возможности раннего назначения многокомпонентных фиксированных комбинаций, повышающих приверженность к лечению [2, 5].

Цель исследования

Повысить эффективность контроля АД, улучшить качество жизни пациентов с АД путем выявления предикторов достижения контроля АД при применении стартовой двойной антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Исследование проводилось с участием 88 пациентов с гипертонической болезнью: 41 мужчина (46,6%) и 47 женщин (53,4%). Средний возраст участников составил $58,0 \pm 1,5$ лет. Диагностика АД, формулировка диагноза и назначение стартовой двойной терапии проводилось в соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 год) и рекомендациями Европейского общества кардиологов/ Европейского общества гипертонии (2018 год). Набор пациентов проводился на базе отделения кардиологии ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница № 7». Всем пациентам с неконтролируемой АД при госпитализации назначена стартовая двойная антигипертензивная терапия. Использовались основные группы гипотензивных лекарственных средств: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, тиазидные / тиазидоподобные диуретики. В качестве первичного контроля АД принимался уровень $< 140/90$ мм рт. ст. у всех пациентов, у пациентов моложе 65 лет в дальнейшем старались достичь АД $< 130/80$ мм рт. ст.

Критериями включения были: добровольное согласие на участие, неконтролируемая АД, отсутствие базисной антигипертензивной терапии в течение, как минимум, 1 месяца, высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск (ССР). Из исследования исключались пациенты с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, чье состояние требовало назначения резервных антигипертензивных препаратов, а также с диагностированной ИБС, некоронарогенными заболеваниями миокарда, хронической сердечной недостаточностью III и выше функционального класса, врожденными и приобретенными пороками сердца (гемодинамически значимыми),

клинически значимыми нарушениями сердечного ритма и проводимости. Также критериями исключения служили текущие злокачественные новообразованиями любой локализации, 5-летний период после лечения по поводу онкологического заболевания, беременность и период лактации, тяжелые заболевания печени, легких, хроническая болезнь почек 5 стадии и гемодиализ.

Обследование проводилось в соответствии с действующими стандартами. В том числе, определялись показатели липидограммы, углеводного обмена, уровень сывороточного креатинина (с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI), регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, суточный мониторинг артериального давления (СМАД), эхокардиография (эхоКГ) с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле Американской ассоциации эхокардиографии.

В качестве статистического инструмента для обработки полученных данных использовали программы MedStat, «Statistica 10». Для определения нормальности распределения использовали критерии Шапиро-Уилка, Хи-квадрат. При нормальном распределении данные представляли в формате $M \pm m$, где M – среднее, m – ошибка среднего, при альтернативном – в формате $Me (Q1; Q3)$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – 1 и 3 квартиль соответственно. В зависимости от типа распределения использовались параметрические и непараметрические критерии. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании критерия эффективности двухкомпонентного лечения, группа разбита на 2 подгруппы: 1-я – пациенты, достигшие эффективного контроля АД при применении двух агентов ($n=29$); 2-я – пациенты, нуждающиеся в добавлении третьего антигипертензивного препарата ($n=59$). Уровень эффективного контроля АД при применении двух антигипертензивных молекул составил 33,3%.

Анализ жалоб при поступлении не выявил достоверно значимых различий в двух группах ($p>0,05$), при этом наиболее частыми жалобами (более 50% респондентов) являлись общая слабость, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль диффузного, давящего характера, больше локализованная в затылочной области, шум в голове и ушах, шаткость походки.

Проведен анализ факторов риска у пациентов с АД. Межгрупповое сравнение по гендерному признаку не показало достоверных различий между группами ($p=0,997$). Критерий возраста (для мужчин ≥ 55 лет, для женщин ≥ 65 лет) играл важную роль в прогнозировании достижения целевых уровней АД. Возрастной фактор ССР встречался у 28,6% в группе респондеров, и у 54,2% – нонреспондеров ($p=0,044$). Частота курения (в настоящем и прошлом) была со-

поставима и составила 31,0 и 37,3% в 1-й и 2-й группах, соответственно ($p=0,735$).

Установлено, что у подавляющего большинства участников исследования (86,2% в 1-й группе и 81,4% во 2-й группе) имелась гиперхолестеринемия. Удалось установить достоверно значимые различия между уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) при межгрупповом сравнении (снижение у 34,5% против 69,5%; $p=0,004$). Таким образом, уровень ЛПВП был значительно ниже в группе неответчиков на двойное лечение. Суммарно фактор дислипидемии встречался примерно с одинаковой частотой (89,7 и 88,1%, соответственно).

Что касается уровня глюкозы крови, сравнение центральных тенденций в двух группах и не показало достоверных различий ($p=0,298$): в 1-й группе уровень средний глюкозы составил 5,2 (4,8; 5,5) ммоль/л, во 2-й – 5,4 (4,8; 6) ммоль/л. Тем не менее, гипергликемия чаще встречалась у пациентов, не достигших контроля при применении двух антигипертензивных агентов ($p=0,04$).

Анализ индекса массы тела (ИМТ) показал, что в первой группе было больше пациентов с избыточной массой тела (79,3%), тогда как во второй группе чаще встречалось ожирение 1-3 степеней (49,2%), а предожирение наблюдалась лишь у 35,6% пациентов.

Уровень мочевой кислоты был статистически выше в группе нонреспондеров по сравнению с группой контроля ($432,8 \pm 12,73$ мкмоль/л против $386,8 \pm 11,75$ мкмоль/л, соответственно) ($p=0,01$), также повышение уровня уратов достоверно чаще встречалось во 2 группе: 76,3% против 46,9% в 1-й группе ($p=0,038$).

Частота встречаемости других факторов риска при межгрупповом сравнении была сопоставима: ЧСС более 80 ударов в минуту ($p=0,974$), отягощенный семейный анамнез развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте (<55 лет для мужчин и < 65 лет для женщин) ($p=0,862$), гиподинамия ($p=0,905$), ранняя менопауза у женщин ($p=0,876$).

ЭКГ-критерии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) встречались достоверно чаще в группе неответчиков (61,0% против 31,1%) ($p=0,016$). Аналогичное распределение получено и по данным эхокардиографии (эхоКГ) (52,2% против 37,9%). При этом величина ИММЛЖ достоверно различалась в двух группах ($p=0,049$): 97 (85; 107) г/м² и 97 (104; 117) г/м² в 1-й и 2-й группах, соответственно. Таким образом, как по данным ЭКГ, так и по данным ЭхоКГ, неответчики на двойную антигипертензивную терапию достоверно чаще имели признаки ГЛЖ и большие значения ИММЛЖ, что свидетельствует о более частом и продвинутом бессимптомном поражении сердца у пациентов, нуждающихся в назначении трех антигипертензивных препаратов.

Уровень креатинина и СКФ были сопоставимы. Так, уровень сывороточного креатинина составил $101,4 \pm 2,09$ мкмоль/л в 1 и $99,93 \pm 2,56$ мкмоль/л

во 2 группе ($p=0,625$), а СКФ $63,86 \pm 2,68$ мл/мин и $63,75 \pm 2,35$, соответственно ($p=0,976$). Частота встречаемости хронической болезни почек (ХБП) С3а стадии и выше также не отличалась ($p=0,889$).

Установлено, что во 2 группе 2 пациента (3,4%) перенесли ОНМК, в то время как в 1-й группе таких пациентов не было ($p=0,81$). Установленный диагноз сахарного диабета 2 типа наблюдался у 1 пациента в 1-й группе – 3,4%, а во 2-й группе – у 5 человек ($p=0,981$).

Анализ показателей СМАД до назначения антигипертензивной терапии позволил выявить следующие закономерности:

1. статистически значимое повышение показателей СМАД по сравнению с нормативными параметрами в обеих группах;
2. показатели среднего дневного, ночного и суточного САД, среднего ночного ДАД, среднего ночного и суточного АД, среднего ночного и суточного ПАД были достоверно выше во 2-й группе ($p < 0,05$);
3. показатели дневного и суточного ИНД САД, суточного ИНД АД были достоверно выше в группе 2 ($p < 0,05$);
4. вариабельность АД в группе 1 и 2 была сопоставима по всем показателям;
5. в группе 2 достоверно чаще встречался патологический суточный профиль «night-peaker» как при изучении ДАД, так и при изучении САД. Подробно показатели СМАД приведены в таблице 1.

Анализ суточной динамики САД продемонстрировал, что в группе нонреспондеров на двойную антигипертензивную терапию достоверно чаще встречался неблагоприятный суточный профиль «night-peaker» (13,8% против 39,0%, $p=0,031$). Аналогично профилю САД, наблюдалось статистически достоверно более частое ночное повышение ДАД в группе 2 – профиль «night-peaker» обнаружил себя у 23,7% испытуемых и у 3,4% – в 1 группе ($p=0,044$). Необходимо обозначить, что с точки зрения неблагоприятной прогностической значимости ночное АД превосходит дневное, при этом суточная вариабельность АД является прогностическим признаком. Это подтверждается тем фактом, что ночное снижение АД менее чем на 10% у пациентов, получающих антигипертензивную терапию, может указывать на недостаточный эффект лечения и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на достижение целевого уровня АД по данным офисных измерений [6, 7].

Таким образом, установлены предикторы отсутствия эффективного контроля АД при применении двух антигипертензивных агентов: возрастной фактор риска, снижение ЛПВП, гипергликемия, ожирение, гиперурикемия, ГЛЖ. Стоит отметить тот факт, что результаты исследований в этой области неоднородны. Так, ряд авторов выделяет предикторы неэффективного контроля АД: принадлежность к мужскому полу, пограничные значения при измерении офисного АД (130-139/80-89 мм рт.

Литература

ст.), высокий ССР (положительный статус курения, нарушения углеводного обмена, наличие поражения органов-мишеней) [8, 9]. Г.Е. Ройтберг сообщает о высокой частоте скрытой неконтролируемой АГ у пациентов с сахарным диабетом, ожирением и ГЛЖ [6]. В другом исследовании предикторы представлены курением, наличием сахарного диабета и отягощенным семейным анамнезом по нарушениям углеводного обмена [10]. Данные Национального обследования состояния здоровья и обследований 1988-2008 годов показали, что пожилой возраст, черная раса, ожирение, хроническое заболевание почек и высокий ССР были связаны с неэффективностью лечения АГ [11].

В исследовании ASCOT предикторами развития резистентной гипертензии были более высокие исходные уровни САД, мужской пол, сахарный диабет, ГЛЖ, повышенный ИМТ, повышение уровня глюкозы в плазме натощак и более высокое потребление алкоголя [12]. Схожие результаты получены в исследовании N. Naser (2016), показавшем, что, несмотря на комбинированное лечение, большинство пациентов не достигает контроля АД (78%), при этом частота скрытой неконтролируемой АГ составила 32,1%, а ее предикторами были мужской пол и высокий ССР (положительный статус курения, ожирение и сахарный диабет), а главную роль в неэффективном контроле сыграло ночное повышение АД (у 22,3% против дневного у 10,1% пациентов, $p = 0,001$) [13, 14].

Подводя итоги, отметим, что более высокие уровни АД и более высокий ССР, а также поражение органов-мишеней прогнозируют трудности для адекватного контроля АД и предполагают необходимость более агрессивного стартового лечения. Таким образом, может быть оправдано более раннее использование многокомпонентной терапии. Такая стратегия может предотвратить или замедлить развитие резистентности и снизить риск сердечно-сосудистых событий и смерти.

Выводы

1. Среди пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР уровень эффективного контроля АД при применении стартовой двойной антигипертензивной терапии наблюдался в 33,3% случаев.

2. Установлены предикторы отсутствия эффективного контроля АД при применении двух антигипертензивных агентов: возрастной фактор риска, снижение ЛПВП, нарушение гликемии натощак и НТГ, ожирение, гиперурикемия, ГЛЖ.

3. При межгрупповом сравнении выявлены достоверно более высокие средние показатели АД у неответчиков на стартовую двойную антигипертензивную терапию.

4. В группе неэффективного контроля АД достоверно чаще встречался патологический суточный профиль «night-peaker» как при изучении ДАД, так и при изучении САД.

1. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol.71, №6. – P. 1269-1324.
2. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Williams [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol.39. – P. 3021-3104.
3. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials / M. Böhm [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol.389, №10085. – P. 2226-2237.
4. Загидуллин, Н. Ш. Алгоритм повышения эффективности контроля артериального давления при артериальной гипертензии / Н. Ш. Загидуллин, А. Ф. Гареева, Н. Н. Сухарева // *РМЖ*. – 2017. – Т.25, №20. – С. 1429-1434.
5. Treatment adherence and quality of life in patients on antihypertensive medications in a Middle Eastern population: adherence / I. Albhaddad, O. Hamoui, A. Hammoudeh, S. Mallat // *Vasc Health Risk Manag.* – 2016. – Vol.12. – P. 407-413.
6. Ройтберг, Г. Е. Контроль эффективности гипотензивной терапии: Сопоставление офисных измерений и показателей суточного мониторинга артериального давления / Г. Е. Ройтберг, П. А. Сластикова, О. Е. Платонова // *Архив внутренней медицины*. – 2014. – Т.6, №20. – С. 14-18.
7. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes / D. E. Ayala [et al.] // *Chronobiol Int.* – 2013. – Vol.30, №1-2. – P. 99-115.
8. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension / J. R. Banegas [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol.35, №46. – P. 3304-3312.
9. Independent predictors of effective blood pressure control in patients with hypertension on drug treatment in Brazil / F. F. C. FilhoPinto [et al.] // *J ClinHypertens.* – 2018. – Vol.20, №9798. – P. 125-132.
10. Masked uncontrolled hypertension: Prevalence and predictors / G. Youssef [et al.] // *The Egyptian Heart Journal*. – 2018. – Vol.70. – P. 369-373.
11. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 / B. M. Egan [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol.124, №9. – P. 1046-1058.
12. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk / A. K. Gupta [et al.] // *J Hypertens.* – 2011. – Vol.29, №10. – P. 2004-2013.
13. Blood Pressure Control in Hypertensive Patients, Cardiovascular Risk Profile and the Prevalence of Masked Uncontrolled Hypertension (MUCH) / N. Naser [et al.] // *Med Arch.* – 2016. – Vol.70, №4. – P. 274-279.
14. Gorostidi, M. Combination therapies for hypertension – why we need to look beyond RAS blockers / M. Gorostidi, A. de la Sierra // *Expert Rev ClinPharmacol.* – 2018. – Vol.11, №9. – P. 841-853.

Клиническая эффективность различных стратегий контроля артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

О.В. Котолупова, О.Н. Крючкова

Clinical Efficacy of Different Treatment Strategies for Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea

O.V. Kotolupova. O.N. Kryuchkova

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, артериальное давление, антигипертензивная терапия, СРАР-терапия.

Резюме

Клиническая эффективность различных стратегий контроля артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

О.В. Котолупова, О.Н. Крючкова

В настоящее время наблюдается высокий рост частоты встречаемости коморбидности артериальной гипертензии (АГ) и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), которая отягощает течение каждого заболевания и существенно влияет на прогноз. Терапия таких пациентов является серьезной проблемой. Общепринятые алгоритмы лечения не разработаны из-за отсутствия достаточной доказательной базы.

Цель: сравнить клиническую эффективность тройной антигипертензивной комбинации и двойной с добавлением СРАР-терапии для контроля АГ у больных с СОАС, не ответивших на лечение стартовой двухкомпонентной терапией.

Материал и методы 59 пациентов с сочетанием АГ и СОАС, которые не достигли целевых цифр артериального давления (АД) на стандартной двухкомпонентной терапии, были разделены на 2 группы. В течение четырех недель пациенты группы 1 (n=31) получали трехкомпонентную антигипертензивную терапию (периндоприл 10 мг/ индапамид 2,5 мг/ амлодипин 10 мг), а пациенты группы 2 (n=28) получали двухкомпонентную терапию (периндоприл 10 мг/ индапамид 2,5 мг или периндоприл 10 мг/ амлодипин 10 мг) в комбинации с СРАР-терапией. До и после лечения проводился сбор жалоб, анамнеза, общеклиническое обследование, измерение офисного АД.

Результаты и обсуждение. В обеих группах статистически значимо ($p < 0,05$) снизилась частота жа-

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

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

лоб, провоцируемых АГ. Эффективность двух изучаемых стратегий по достижению целевых цифр офисного АД была сопоставима ($p < 0,05$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, артериальное давление, антигипертензивная терапия, CPAP-терапия.

Abstract

Clinical Efficacy of Different Treatment Strategies for Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea

O.V. Kotolupova. O.N. Kryuchkova.

The comorbidity of hypertension and obstructive sleep apnea (OSA) is common today. This combination aggravates the course of each disease and negatively affects the prognosis. Therapy for these patients is a serious problem. The generally accepted treatment algorithms have not been developed due to the lack of a sufficient evidence base.

Objective: Comparison of the clinical efficacy of triple antihypertensive combination versus dual antihypertensive combination with CPAP for hypertension control in patients with OSA who did not respond to dual therapy.

Methods: 59 patients with a combination of hypertension and OSA who did not reach the target blood pressure (BP) ranges getting standard dual therapy were divided into 2 groups. For four weeks, patients in group 1 ($n = 31$) received triple antihypertensive therapy (Perindopril 10 mg / Indapamide 2.5 mg / Amlodipine 10 mg), and patients in group 2 ($n = 28$) received dual therapy (Perindopril 10 mg / Indapamide 2.5 mg or perindopril 10 mg / Amlodipine 10 mg) in combination with CPAP. Before and after treatment, the collection of complaints, anamnesis, general clinical examination, measurement of office blood pressure was carried out.

Results and discussion: A decrease in the frequency of complaints caused by hypertension was found in both groups (statistical significance $p < 0.05$). The effectiveness of the two strategies studied in achieving the target office BP was comparable ($p < 0.05$).

Keywords: hypertension, obstructive sleep apnea, blood pressure, antihypertensive therapy, CPAP.

Введение

В России более 55% смертей в общей популяции приходится на долю смертей от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Распространенность сердечно-сосудистой патологии неуклонно растёт [2, 3]. Лидирующую позицию в системе сердечно-сосудистых болезней занимает артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения [4]. В настоящее время наблюдается высокий рост частоты встречаемости коморбидности АГ и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), которая отягощает негативное воздействие каждого заболевания в отдельности и выражено ухудшает качество и продолжительность жизни таких пациентов [5].

Терапия коморбидных больных с сочетанием этих патологий является серьезной проблемой, так как четкие алгоритмы лечения до сих пор отсутствуют [9].

На сегодняшний день, в большинстве клинических ситуаций стартовой терапией АГ является двухкомпонентная антигипертензивная комбинация [4]. Рекомендуются два варианта двухкомпонентной терапии, состоящие из блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и диуретика или из блокатора РААС и антагониста кальция (АК) [4, 6]. Однако, ввиду отсутствия обширных клинических исследований, нет убедительных

данных, позволяющих определить дальнейшую стратегию антигипертензивной терапии при неэффективности двухкомпонентного лечения у больных с АГ и СОАС.

Эксперты национальных и европейских рекомендаций по лечению АГ, предлагают использовать CPAP-терапию для усиления контроля артериального давления (АД) у пациентов данной группы [4, 6]. Некоторые авторы также приводят данные о положительном эффекте CPAP-терапии на контроль АД [7, 8]. Тем не менее, без ответов остаются такие вопросы: в каких случаях следует добавлять CPAP-терапию, комбинация с какими антигипертензивными препаратами является предпочтительной по эффективности и безопасности, а также, способна ли медикаментозная терапия обеспечить контроль АД у больных изучаемой группы без применения CPAP-терапии?

Рандомизированные многоцентровые исследования, оценивающие эффективность и переносимость основных групп антигипертензивных препаратов и варианты их комбинаций с CPAP-терапией у этой категории пациентов, не проводились.

Цель исследования – сравнить клиническую эффективность тройной антигипертензивной комбинации и двойной с добавлением CPAP-терапии для контроля АД у больных с СОАС, не ответивших на

лечение стартовой двухкомпонентной терапией.

Материал и методы

Данное исследование одобрено этическим комитетом и экспертным советом Медицинской Академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского. Письменное информированное согласие было получено от каждого пациента до включения в исследование.

Критерии включения/ исключения. Было отобрано 59 пациентов от 40 до 70 лет, находящихся на обследовании и лечении в кардиологическом стационаре ГБУЗ РК «СГКБ №7» с неконтролируемой АГ I-II стадии, 2 степени, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, которые не достигли целевых цифр АД на фоне трёхнедельного лечения стартовой двойной антигипертензивной терапии периндоприла 10 мг с индапамидом 2,5 мг или периндоприла 10 мг с амлодипином 10 мг, а также страдающие СОАС всех степеней тяжести.

Больные, которые не могли быть включены в исследование, имели вторичные АГ; АГ III стадии; состояния, ассоциированные с АГ, которые требуют других антигипертензивных стратегий; заболевания органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма и др.), а также сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации или обострения.

Дизайн исследования. Перед исследованием выполнен сбор анамнеза и жалоб всех участников, проведено стандартное общеклиническое обследование, респираторная полиграфия сна и измерение офисного АД.

У всех пациентов диагноз АГ был верифицирован ранее, до госпитализации. Диагноз СОАС подтверждался с помощью респираторной полиграфии сна диагностическим устройством Alice PDx в сочетании с клиническими критериями.

Все исследуемые пациенты были разделены на две группы: 1 и 2, соизмеримые по возрасту, полу, исходным показателям АД и ЧСС.

С целью достижения контроля АД, к получаемой ранее, в течение трёх недель, двухкомпонентной антигипертензивной комбинации пациентам группы 1 (n=31) был добавлен третий антигипертензивный препарат. Таким образом, лечение пациентов этой группы пациентов включало периндоприл 10 мг 1 раз в день вечером, индапамид 2,5 мг 1 раз в день утром и амлодипин 10 мг 1 раз в день утром. А исследуемым больным группы 2 (n=28) к двухкомпонентной антигипертензивной комбинации добавили СРАР-терапию (аппарат – RESmart GII Auto СРАР система E-20A-H-O) продолжительностью не менее 4,5 часов сна каждой ночи.

Через 4 недели проводилось повторное общеклиническое обследование, сбор жалоб, измерение офисного АД.

Для статистической обработки полученных данных применялся стандартный пакет программ

Statistica 10. Проверка данных на нормальность распределения была проведена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценку статистической значимости различий при альтернативном распределении данных признака проводили с помощью Т-критерия Вилкоксона. При сравнении данных, представленных в абсолютных частотах, для зависимых выборок применяли непараметрический критерий Мак-Немара. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ динамики жалоб у больных исследуемой группы на фоне лечения АГ трёхкомпонентной антигипертензивной комбинацией – группа 1 и применения двухкомпонентной комбинации в сочетании с СРАР-терапией – группа 2. При сравнении клинической эффективности у пациентов двух групп на фоне проводимой терапии, статистически значимо снизилась частота кардиологических жалоб на головную боль, ощущение сердцебиения, тошноту, головокружения, шум в голове и звон в ушах (Табл. 1).

Однако, нам не удалось выявить статистически значимых отличий при сопоставлении связанных выборок для абсолютных частот ($p > 0,05$). Несмотря на то, что пациенты группы 2 принимали только две антигипертензивные молекулы в комбинации с СРАР-терапией, эффективность двух изучаемых стратегий по контролю жалоб пациентов обеих групп, вызванных АГ, была сопоставима.

Тем не менее, нормализация симптомов, предполагаемо вызванных СОАС (храп ($p < 0,001$), остановки дыхания во сне ($p < 0,001$), дневная сонливость ($p < 0,001$), хроническая усталость ($p < 0,001$), сухость во рту по утрам ($p < 0,001$), а также пробуждение ото сна с чувством удушья ($p = 0,006$)), статистически значимо наблюдается только во группе 2, пациенты которой получали СРАР, подчеркивая преимущества его применения у больных с комбинацией АГ и СОАС.

Изучение динамики показателей офисного САД и ДАД в обеих группах продемонстрировало положительный результат. Выявлено статистически значимое снижение цифр АД (таблица 2).

Полученные данные опроса и общеклинического обследования больных обеих групп на старте и в процессе терапии дают возможность предположить, что изучаемые стратегии контроля АД (применение тройной антигипертензивной комбинации и сочетания двухкомпонентной комбинации с СРАР-терапией) демонстрируют сопоставимую эффективность по достижению целевых уровней офисного АД и уменьшению количества жалоб, вероятно, провоцируемых повышением АД.

Нельзя не отметить интересную взаимосвязь, выявленную при анализе анамнестических данных пациентов и эффективности изучаемых терапевтических стратегий. Несмотря на положительный ги-

Динамика жалоб у пациентов с сочетанием АГ и СОАС через 4 недели от начала применения изучаемых стратегий контроля АД

Жалобы	группа 1 (n=31)		группа 2 (n=28)	
	До терапии	На фоне терапии	До терапии	На фоне терапии
Головная боль	27 (87,1%)	15 (48,4%) p=0,001**	24(85,7%)	5 (17,9%) p<0,001***
Головокружение	26 (83,8%)	8 (25,8%) p=0,004**	25(89,3%)	10 (35,7%) p=0,018*
Сердцебиение	28 (90,3%)	4 (12,9%) p< 0,001***	20 (71,4%)	2 (7,14) p<0,001***
Тошнота	16 (51,6%)	0 p<0,001***	15 (53,6%)	0 p<0,001***
Шум/звон в ушах	25 (80,6%)	6 (19,4%) p=0,001**	21 (75%)	6 (21,4%) p=0,007**
Общая слабость	27 (87,1)	15 (48,4%) p=0,089	27 (96,4%)	3 (10,7%) p<0,001***
Храп	31 (100%)	30 (96,85%) p=1	28 (100%)	2 (7,14) p<0,001***
Остановки дыхания во сне	30 (96,8)	28 (90,3%) p=0,896	25 (89,3%)	3 (10,7) p<0,001***
Дневная сонливость	30 (96,8%)	27 (87,1%) p=1	27 (96,4%)	4 (14,3%) p<0,001***
Хроническая усталость	24 (77,4%)	25 (80,6%) p=1	26 (92,9%)	7 (25%) p<0,001***
Сухость во рту по утрам	30 (96,8%)	30 (96,8%) p=0,897	27 (96,4%)	0 p<0,001***
Пробуждение ото сна с чувством удушья	17 (54,8)	15 (48,7%) p=0,859	14(50%)	2 (7,14%) p=0,006**

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по отношению к первичным данным.

Табл. 2

Показатели офисного АД у больных с комбинацией АГ и СОАС до и после лечения

Показатели офисного АД	Группа 1 (n=31), Ме (Q1;Q3)		Группа 2 (n=28), Ме (Q1;Q3)	
	До терапии	На фоне терапии	До терапии	На фоне терапии
САД мм рт.ст.	160 (160;165)	135(120;140) p<0,001***	160 (160;165)	135(131;140) p<0,001***
ДАД мм рт.ст.	100 (95;100)	80 (75;89) p<0,001***	98 (90;100)	85 (80;85) p<0,001***

Примечание: *** – p<0,001 по отношению к первичным данным.

потензивный эффект среди пациентов двух групп, у 17 больных группы 1, которые страдали АГ до появления клинических проявлений СОАС, таких как храп и остановки дыхания во время сна, был выявлен более выраженный гипотензивный эффект (p<0,05), чем у 13 анамнестически сходных пациентов группы 2, которые получали двойную антигипертензивную комбинацию в сочетании с СРАР-терапией.

В свою очередь лечение, применяемое в группе 2, было более эффективно (p<0,05) среди 15 пациентов, у которых, согласно анамнестическим данным, клинические проявления СОАС появились раньше повышения АД, чем у 14 анамнестически схожих пациентов из группы 1.

Полученные данные наталкивают на мысль о том, что вторичная АГ, предположительно вызванная СОАС, будет лучше контролироваться комбинацией медикаментозной антигипертензивной терапии в сочетании с СРАР-терапией, которая в данном случае является этиологическим лечением. Полагаем, что устранение причины развития данной АГ, может привести к более быстрому достижению контроля АД. С другой стороны, как известно на данный момент, патогенетическая взаимосвязь АГ и СОАС до конца не изучена. Наши наблюдения на пациентах, которые страдали повышением АД задолго до клинических проявлений СОАС и лучше ответили на лечение, используемое в группе 1 (трёхкомпонентная антигипертензивная терапия),

опровергают идею некоторых авторов, что применение CPAP-терапии – неотъемлемая часть лечения АГ у пациентов с СОАС.

Выводы

У пациентов с сочетанием АГ и СОАС выявлена сопоставимая антигипертензивная эффективность трёхкомпонентной комбинаций периндоприл/индапамид/амлодипин и двухкомпонентной комбинации периндоприл/индапамид или периндоприл/амлодипин в сочетании с CPAP-терапией, что подтверждается статистически сходной положительной динамикой контроля жалоб, предположительно вызываемых АГ, и достижением целевых цифр офисного АД. Это позволяет рекомендовать в качестве антигипертензивной терапии любую из представленных комбинаций для достижения контроля АД у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

Литература

1. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 1. – С. 6-31.
2. Бойцов, С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С. А. Бойцов, А. А. Деев, С. А. Пальнова // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2017. – Т. 89. – № 1. – С. 5-13.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet*. – 2005. – № 365. – P. 217-223.
4. Williams, B. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, E. A. Rosei, M. Azizi, M. Burnier, D. L. Clement et al. // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 33. – P. 3021-3104.
5. Rana D, Torrilus C, Ahmad W, Okam NA, Fatima T, Jahan N. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Morbidities: A Review Article. // *Cureus*. – 2020. – 12(9) – P.10-42
6. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
7. Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F. et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Dec 11;310 (22):2407-15. DOI:10.1001/jama.2013.281250
8. Сукмарова З. Н., Литвин А. Ю., Чазова И. Е., Рогоза А. Н. Эффективность комплексной медикаментозной и CPAP-терапии у пациентов с артериальной гипертензией 2-3-й степени и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во время сна. ФГУ РКНПК Минздрава России, Москва. Системные гипертензии, 2011; 8(1), 40.
9. Малявин А.Г., Бабак С.А., Адашева Т.В., Горбунова М.В., Мартынов А.П., Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации). Терапия. 2018; 1(19):4-42

Особенности проведения стоматологических вмешательств у пациентов с клапанной болезнью сердца

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

Features of dental interventions in patients with valvular heart disease

D.Y. Kryuchkov, O.N. Kryuchkova, 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: клапанная болезнь, протез клапана сердца, стоматологическое вмешательство

Резюме

Особенности проведения стоматологических вмешательств у пациентов с клапанной болезнью сердца

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

Клапанная болезнь сердца в настоящее время стала все чаще встречающейся патологией в пожилом возрасте. Самым частым приобретенным клапанным заболеванием, требующим хирургического или эндоваскулярного вмешательства, является аортальный стеноз. Основным методом лечения дегенеративных клапанных пороков, в том числе и аортального стеноза, является хирургическая коррекция, в ряде случаев требующая протезирования клапана сердца. Появление пациента с протезом клапана сердца на приеме у стоматолога требует особого внимания и выбора индивидуальной стратегии стоматологического вмешательства. Это обусловлено необходимостью после имплантации искусственного клапана постоянного приема оральных антикоагулянтов, что создает при проведении стоматологических вмешательств риск геморрагических осложнений, а также вероятность развития инфекционного эндокардита при возникающей bacteriemia на фоне стоматологического лечения.

Тактика ведения пациента, получающего оральный антикоагулянт, при планировании стоматологического лечения, определяется объемом предстоящего вмешательства, а также наличием у

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

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

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

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

пациента факторов риска геморрагических осложнений. Большинство стоматологических вмешательств относятся к категории операций с низким риском геморрагических осложнений, и отмена оральных антикоагулянтов не требуется. У пациентов с выраженными и сочетанными факторами риска кровотечения даже малое стоматологическое вмешательство на фоне приема оральных антикоагулянтов может привести к развитию кровотечения.

Актуальность контроля состояния полости рта у пациентов, входящих в группу риска развития инфекционного эндокардита, обусловлена бессимптомной, но повторяющейся бактериемией во время чистки зубов, использования зубной нити, жевания резинки, особенно у пациентов с не санированной полостью рта. Пациенты с протезированными клапанами относятся к категории наиболее высокого риска. При стоматологических манипуляциях, приводящих к травматизации пародонта, рекомендуется антибактериальная профилактика. Санация полости рта с учетом высокого риска инфекционного эндокардита рекомендована дважды в год.

Ключевые слова: клапанная болезнь, протез клапана сердца, стоматологическое вмешательство

Abstract

Features of dental interventions in patients with valvular heart disease

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

Valvular heart disease has now become an increasingly common pathology in the elderly. The most common acquired valvular disease requiring surgical or endovascular intervention is aortic stenosis. The main method of treatment of degenerative valvular defects, including aortic stenosis, is surgical correction, in some cases requiring prosthetic heart valve. Patient arrival with a prosthetic heart valve at a dentist's appointment requires special attention and the choice of an individual strategy for dental intervention. This is due to the need for continuous administration of oral anticoagulants after implantation of an artificial valve, which creates a risk of hemorrhagic complications during dental interventions, as well as the likelihood of developing infectious endocarditis with emerging bacteremia against the background of dental treatment.

The management tactics of a patient receiving an oral anticoagulant, when planning dental treatment, is determined by the volume of the upcoming intervention, as well as the presence of risk factors for hemorrhagic complications in the patient. Most dental procedures are classified as operations with a low risk of hemorrhagic complications, and the withdrawal of oral anticoagulants is not required. In patients with severe and combined risk factors for bleeding, even a small dental intervention against the background of oral anticoagulants can lead to the development of bleeding.

The urgency of monitoring the state of the oral cavity in patients at risk of developing infectious endocarditis is due to asymptomatic, but recurrent bacteremia during brushing, flossing, chewing gum, especially in patients in patients with a non-sanitized oral cavity. Patients with prosthetic valves are classified as the highest risk. In case of dental manipulations that lead to periodontal traumatization, antibacterial prevention is recommended. Oral sanitation, taking into account the high risk of infectious endocarditis, is recommended twice a year.

Key words: valvular disease, prosthetic heart valve, dental intervention

Клапанная болезнь сердца в настоящее время стала все чаще встречающейся патологией в пожилом возрасте. Изменилась за последние десятилетия и структура этой группы заболеваний, в зависимости от этиологии. Если 20-30 лет назад наиболее вероятно пороки сердца встречались у относительно молодых пациентов и были или врожденными, или исходом ревматического процесса, то в настоящее время большинство пациентов – пожилые лица с развитием дегенеративного поражения клапанного аппарата [1].

Самым частым приобретенным клапанным заболеванием, требующим хирургического или эндоваскулярного вмешательства, является аортальный стеноз. Распространенность этого заболевания увеличивается из-за старения населения. Стеноз аортального клапана в популяции пациентов старше 65 лет встречается от 1-2 до 4% случаев [2]. По

данным D. S. Bach, распространенность аортальных пороков среди женщин составляет 1,4%, среди мужчин – 2,7%, среди лиц старше 65 лет – 10,7% [3]. У 1 из 8 человек старше 75 лет обнаруживаются умеренный или тяжелый аортальный стеноз [4, 5]. В совместных клинических рекомендациях Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России и Всероссийского научного общества кардиологов, посвященных проблеме аортального стеноза, отмечается, что в Российской Федерации доля пациентов с дегенеративными поражениями достигла 46,6% от общего числа операций по поводу приобретенных пороков сердца [6].

Основным методом лечения дегенеративных клапанных пороков, в том числе и аортального стеноза, является хирургическая коррекция, в ряде случаев требующая протезирования клапана сердца. Появление пациента с протезом клапана сердца

на приеме у стоматолога требует особого внимания и выбора индивидуальной стратегии стоматологического вмешательства. Это обусловлено прежде всего необходимостью после имплантации искусственного клапана постоянного приема оральных антикоагулянтов, что создает риск геморрагических осложнений при проведении стоматологических вмешательств, а также вероятностью развития инфекционного эндокардита при возникающей бактериемии на фоне стоматологического лечения.

При этом, важно учитывать, что после имплантации механического протеза все пациенты на постоянной основе получают варфарин, а после имплантации биологического протеза это может быть, как варфарин, так и прямые оральные антикоагулянты. Проведение лечения стоматологом, не обладающим достаточными знаниями по проблемам оценки безопасности антикоагулянтной терапии, может привести к развитию кровотечения, в ряде случаев угрожающего жизни пациента [7].

Тактика ведения пациента, получающего оральный антикоагулянт, при планировании стоматологического лечения, особенно хирургического, определяется объемом и травматичностью предстоящего вмешательства, а также наличием у пациента факторов риска геморрагических осложнений и их сочетанием [7].

В 2018 г. междисциплинарной группой российских экспертов предложен согласительный документ по особенностям оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим оральные антикоагулянты, в котором приведена классификация возможных оперативных вмешательств у таких пациентов. В соответствии с данной классификацией малые стоматологические вмешательства, вскрытие абсцессов на фоне длительной антикоагулянтной терапии отнесены к категории операций с низким риском геморрагических осложнений. А возможные реконструктивные пластические операции, хирургические вмешательства по поводу злокачественных новообразований челюстно-лицевой области рассматриваются как ситуации с высоким риском кровотечений в случае приема оральных антикоагулянтов [8].

В тоже время необходимо учитывать, что деление оперативных вмешательств на операции низкого, умеренного или высокого риска геморрагических осложнений является условным. У пациентов с выраженными и сочетанными факторами риска кровотечения даже малое стоматологическое вмешательство на фоне приема оральных антикоагулянтов может привести к развитию кровотечения [8, 9].

В такой ситуации плановое стоматологическое вмешательство желательно провести после модификации таких факторов риска, как высокое артериальное давление, одновременный прием орального антикоагулянта и дезагреганта или нестероидного противовоспалительного препарата, прием алкоголя.

У пациентов с дегенеративными клапанными по-

роками как правило присутствуют и другие факторы геморрагического риска, повышающие вероятность развития кровотечения, такие как, возраст старше 65 лет, нарушенная функция печени, почек. У пациентов с низким уровнем гемоглобина, нарушением количества или функции тромбоцитов, наличием в анамнезе малигнизации, перенесенных больших кровотечений, инсульта вероятность кровотечения также значительно увеличивается [10]. В такой клинической ситуации даже малоинвазивное вмешательство имеет, как минимум, умеренный риск развития кровотечений.

У пациентов, получающих длительную терапию антикоагулянтами, очень важно тщательно собрать анамнез. Необходимо выяснить все принимаемые препараты, дозу и время последнего приема орального антикоагулянта.

При использовании варфарина важно уточнить последний показатель международного нормализованного отношения (МНО) и дату его определения [8, 9, 10]. Эффективность и безопасность приема варфарина оценивается регулярным, не реже 1 раза в месяц контролем МНО. На фоне приема варфарина этот показатель должен находиться в диапазоне 2-3 ед. Если пациенту предстоит малое стоматологическое вмешательство, в большинстве случаев отмена варфарина перед операцией не требуется. Но, если при последнем определении МНО, этот показатель был 3 и более единиц, нахождение пациента в состоянии гипокоагуляции может осложниться кровотечением любой локализации. В данном случае плановое стоматологическое вмешательство лучше отложить, посоветовать пациенту под наблюдением кардиолога снизить дозу варфарина и при достижении безопасного уровня МНО (2-2,5) выполнить необходимую стоматологическую операцию [11].

Нередко в настоящее время пациенты с биологическими протезами клапанов сердца получают прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) более современных поколений. К ним относятся прямой ингибитор тромбина – дабигатрана этексилат и прямые ингибиторы Ха фактора – ривароксабан и апиксабан. Эти оральные антикоагулянты не связаны с метаболизмом витамина К, характеризуются в сравнении с варфарином, более стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой, а также лучшим соотношением эффективности/безопасности. Существенным отличием ПОАК от варфарина является и то, что их прием не требует лабораторного контроля, что, с одной стороны, удобно для пациента, но, с другой стороны, при планируемом хирургическом вмешательстве создает определенные трудности. Лабораторные параметры, которые при длительном приеме ПОАК позволяют объективно оценить в какой степени выраженности гипокоагуляции находится пациент, отсутствуют, в связи с чем, прогнозировать вероятность геморрагических осложнений сложно. Только в случае приема дабигатрана показатель активированного частичного тромбопластинового времени позволяет косвенно

судить о выраженности гипокоагуляции [12].

У пациентов, которым предстоит стоматологическое вмешательство низкого геморрагического риска, перерыв в приеме или отмена ПОАК также не требуется. В случае предстоящего вмешательства умеренного или высокого риска эти препараты необходимо отменить на определенный промежуток времени. У пациентов умеренного риска ПОАК рекомендуется отменить за 24 часа до вмешательства, при высоком геморрагическом риске – за 48 часов. У пациентов со сниженной функцией почек период полувыведения ПОАК удлинняется, поэтому сроки отмены этих антикоагулянтов увеличиваются до 36 и 72 часов, соответственно [8].

Даже после малого стоматологического вмешательства низкого геморрагического риска пациент подлежит тщательному наблюдению. Амбулаторный пациент, например, после операции удаления зуба остается под наблюдением не менее часа и отпускается домой только в случае отсутствия кровотечения из лунки зуба. Рекомендуется осмотр пациента на следующий день после вмешательства. С целью профилактики кровотечения проводятся местные гемостатические мероприятия – плотное тампонирующее лунки, возможно применение гемостатической губки, возможно использование с профилактической целью таблетированных форм транексама, дицинона, этамзилата. Вмешательства умеренного или высокого геморрагического риска целесообразно проводить в условиях стационара, при необходимости с участием анестезиологов-реаниматологов, кардиологов [7, 8].

При возникновении малых, не угрожающих жизни кровотечений рекомендуется использовать механическую компрессию, например, кюретаж лунки, сдавливание лунки, наложение швов. При продолжающемся кровотечении также рекомендуется пропуск очередной дозы антикоагулянта или более длительный временный перерыв в его приеме, контроль и нормализация уровня артериального давления. Если кровотечение имеет значительную выраженность, пациент должен быть экстренно госпитализирован с целью достижения гемостаза, восполнения объема циркулирующей крови и клеточного дефицита [8].

Наличие клапанной болезни сердца, особенно искусственного клапана сердца является состоянием, предрасполагающим к развитию инфекционного эндокардита. При этом, инвазия микроорганизмов провоцирует развитие воспаления эндокарда клапанов сердца, пристеночного эндокарда с развитием полипозно-язвенного поражения. Для инфекционного эндокардита характерны такие тяжелые осложнения, как сепсис, прогрессирующая сердечная недостаточность, тромбоэмболии, геморрагические внесердечные проявления [13, 14].

В настоящее время выявлено более ста возбудителей этого заболевания и их перечень постепенно увеличивается. Около 80% случаев инфекционного эндокардита обусловлено грамположительной бак-

териальной флорой – стафилококками, преимущественно зелеными стрептококками, энтерококками. До 10% случаев инфекционного эндокардита вызвано грамотрицательными микроорганизмами, которые также отнесены к типичным возбудителям инфекционного эндокардита. К редким возбудителям инфекционного эндокардита относятся анаэробные бактерии, грибы. Учитывая характер типичных возбудителей инфекционного эндокардита, одним из возможных источников бактериемии является микрофлора полости рта, при этом стоматологические манипуляции становятся входными воротами инфекции. Это обуславливает актуальность применения мер профилактики инфекционного эндокардита врачами стоматологических специальностей у пациентов высокого риска развития инфекционного эндокардита [15].

Актуальность контроля состояния полости рта у пациентов, входящих в группу риска развития инфекционного эндокардита обусловлена бессимптомной, но повторяющейся бактериемией во время чистки зубов, использования зубной нити, жевания резинки, особенно у пациентов с не санированной полостью рта [15].

Пациенты с протезированными клапанами относятся к категории наиболее высокого риска. При неповрежденном состоянии эндокард устойчив к инфицированию, но у пациентов с пороками сердца, особенно при имплантации протеза клапана могут развиваться микроповреждения эндокарда с формированием тромбов. Микроорганизмы, прикрепляясь к их поверхности, активно размножаются, преодолевая иммунную защиту организма. Формирующиеся вегетации клапанов сердца в результате отложения на их поверхности фибрина, форменных элементов крови, микроорганизмов увеличиваются в размере. Активная инфекция распространяется на прилегающую соединительную ткань, вызывает ее деструкцию, что приводит к дальнейшему повреждению клапанов сердца. Вегетации и их элементы прочно связаны с эндокардом, при их отрыве развиваются тромбоэмболические осложнения. Бактериemia вызывает массивное поступление бактериальных токсинов и антител в кровоток, провоцируя системное воспаление и интоксикацию. Агрессивное формирование иммунных комплексов способствует иммуновоспалительному поражению сосудов, почек и других органов, и тканей [15, 16].

Выраженная, но однократная бактериemia при стоматологических вмешательствах в меньшей степени способствует развитию инфекционного эндокардита, поэтому антибактериальная профилактика рекомендуется только пациентам высокого риска развития инфекционного эндокардита при узком круге стоматологических манипуляций, приводящих к травматизации пародонта [15, 17]. Санация полости рта при высоком риске инфекционного эндокардита рекомендована дважды в год [15, 17].

Литература

1. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2017; 36 (21): 2739-2791. DOI:10.1093/eurheartj/ehx391.
2. Iung B., Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8: 162-172. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.202.
3. Everson G.W., Schirmer H., Heggelund G. et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis: the Tromsø study. *Heart.* 2013; 99: 396-400. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302265.
4. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet.* 2006; 368: 1005-1011. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
5. Котовская Ю.В., Курашев А.Х., Темненко Н.А., Гароян В.О. Стеноз аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста. *Российский медицинский журнал.* 2017; 25: 1833-1836. eLIBRARY ID: 32426772.
6. Аортальный стеноз. Клинические рекомендации. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Всероссийское научное общество кардиологов. 2016: 8-9. <https://racs.ru/clinic/files/2016/Aortic-stenosis.pdf>.
7. Кайгородов В.А. Ведение стоматологических пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. *Пермский медицинский журнал.* 2016; 3: 115-118.
8. Ревивили А.П., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник аритмологии.* 2018; 92: 59-72.
9. Mar PL, Familletti D, Ezekowitz MD, et al. Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: Review of the literature and recommendations for specific populations and procedures. *International journal of cardiology.* 2016; 202: 578-585.
10. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016; 37 (38): 2893-2962.
11. Данковцева ЕН, Зотова, П.В., Затеищников, А.А. Лабораторный контроль эффективности и безопасности антикоагулянтов. *Кардиология.* 2014; 54: 88-96.
12. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135: 604-633.
13. Liesenborghs L, Meyers S, Vanassche T, Verhamme P. Coagulation: At the heart of infective endocarditis. *J Thromb Haemost.* 2020; 00: 1-14.
14. Инфекционный эндокардит. Клинические рекомендации. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. 2016. Доступно по: <https://racs.ru/clinic/files/2016/infective-endocarditis.pdf>
15. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2015; 36 (44): 3075-3123
16. Thuny F, Grisoli D, Collart F, et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012; 379: 965-75.
17. Инфекционный эндокардит. Клинические рекомендации. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. 2016. Доступно по: <https://racs.ru/clinic/files/2016/infective-endocarditis.pdf>

Воспалительные заболевания пародонта как кардиоваскулярный фактор риска у спортсменов

В.С. Василенко, И.Н. Антонова, Ю.Б. Семенова, Е.Б. Карповская, А.Б. Шаповалова

Inflammatory periodontal diseases as a cardiovascular risk factor in athletes

V.S. Vasilenko, I.N. Antonova, Yu.B. Semenova, E.B. Karpovskaya, A.B. Shapovalova

ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: воспалительные заболевания пародонта, перенапряжение сердца, спортсмены

Резюме

Воспалительные заболевания пародонта как кардиоваскулярный фактор риска у спортсменов

В.С. Василенко, И.Н. Антонова, Ю.Б. Семенова, Е.Б. Карповская, А.Б. Шаповалова

Патогенетическим звеном, связывающим воспалительные изменения пародонта и сердечно-сосудистую патологию, является системная воспалительная реакция.

Цель исследования: изучение роли воспалительных заболеваний пародонта в патогенезе перенапряжения сердца у высококвалифицированных спортсменов.

Материал и методы. На протяжении 2017-2019 гг. было проведено кардиологическое и стоматологическое обследование 203 спортсменов мужского пола в возрасте 16-24 лет. Содержание IL-1 β , TNF α , IL-8 и уровень окисленных липопротеидов (oxLDL) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Антигены миокарда и десны и антитела к ним определяли в реакциях пассивной гемагглютинации и торможения пассивной гемагглютинации.

Результаты исследования и их обсуждение. У спортсменов с воспалительными заболеваниями пародонта перенапряжение сердца было диагностировано чаще, чем у спортсменов без воспалительных заболеваний пародонта (23,2% относительно 6,6% соответственно). Воспалительные заболевания пародонта сопровождались повышением уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) и усилением системного окислительного стресса с выходом в кровь окисленных липопротеидов. У спортсменов с перенапряжением сердца на фоне воспалительных заболеваний пародонта установлено взаимоотягчающее влияние этих патологий при наиболее выраженном повышении TNF- α , IL-1 β и oxLDL.

Закключение. Спортсменам с перенапряжением сердца рекомендовано проведение осмотра у стоматолога. При выявлении воспалительных заболеваний пародонта совместные действия спортивного врача-кардиолога с врачом стоматологом будут наиболее эффективны.

Ключевые слова: воспалительные заболевания пародонта, перенапряжение сердца, спортсмены

Василенко Владимир Станиславович – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, заведующий, д.м.н., Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, Россия, 194100, e-mail: vasilenkovlad@yandex.ru

Антонова Ирина Николаевна – НИИ стоматологии и ЧЛХ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, директор, кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний, заведующая, д.м.н., ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022, e-mail: shurakovaen@pspgmu.ru

Семенова Юлия Борисовна – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, доцент, к.м.н., Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, Россия, 194100, e-mail: ulaseta@rambler.ru

Карповская Екатерина Борисовна – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, доцент, к.м.н., Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, Россия, 194100, e-mail: karpovskaya@yandex.ru

Шаповалова Анна Борисовна – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, доцент, к.м.н., Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, Россия, 194100, e-mail: annashapovalova@yandex.ru

Abstract

Inflammatory periodontal diseases as a cardiovascular risk factor in athletes

V.S. Vasilenko, I.N. Antonova, Yu.B. Semenova, E.B. Karpovskaya, A.B. Shapovalova

The pathogenetic link connecting inflammatory changes in the periodontal and cardiovascular pathology is a systemic inflammatory response.

The aim: to study the role of inflammatory periodontal diseases in pathogenesis of cardiac overstrain in highly qualified athletes.

Material and methods. During 2017-2019, a cardiological and dental examination was carried out on 203 male athletes aged 16-24 years. The content of IL-1 β , TNF α , IL-8 and the level of oxidized lipoproteins (oxLDL) in the blood serum were determined by enzyme immunoassay. Antigens of the myocardium and gums and antibodies to them were determined in the reactions of passive hemagglutination and inhibition of passive hemagglutination.

Results. Cardiac overstrain was diagnosed more often in athletes with inflammatory periodontal diseases than in athletes without inflammatory periodontal diseases (23.2% versus 6.6%). Inflammatory periodontal diseases were accompanied by an increase in the level of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β) and an increase in systemic oxidative stress with the release of oxLDL into the blood. In athletes with cardiac overstrain against the background of CDI, a mutually aggravating effect of these pathologies was established with the most pronounced increase in TNF- α , IL-1 β and oxLDL.

Conclusion. Athletes with cardiac overstrain are recommended to have a dental examination. In the event of inflammatory periodontal diseases, the joint actions of a sports cardiologist with a dentist will be most effective.

Key words: inflammatory periodontal diseases, heart strain, athletes

Введение

Заболевания пародонта и системные заболевания имеют много общего и в ряде случаев являются взаимосвязанными [21]. В последние годы в нашей стране [1, 10, 11, 12, 17] и за рубежом [20, 27] проводятся исследования, посвященные изучению связи заболеваний сердечно-сосудистой системы и пародонта. Опубликованные результаты дают основание утверждать, что воспалительные заболевания пародонта являются одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Патогенетическим звеном, связывающим воспалительные изменения пародонта и сердечно-сосудистую патологию, может являться системная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышением в крови провоспалительных интерлейкинов TNF- α , IL-1 и IL-6 [1, 19]. При этом, необходимо учитывать, что изменения уровней цитокинов и их взаимоотношений у спортсменов могут указывать на физиологическую адаптацию к интенсивным упражнениям, а также компенсаторную попытку восстановить иммунный гомеостаз [23].

Чрезмерные физические и психологические нагрузки способствуют развитию патологических процессов в тканях пародонта. Установлена высокая распространенность воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) у спортсменов [14, 15, 18, 22, 24]. Так по данным Д.Г. Гаджиева (2020), обследовавшего 200 профессиональных спортсменов в возрасте 18-25 лет, воспалительные заболевания пародонта были выявлены в $72,5 \pm 3,16\%$ случаев относительно $57,5 \pm 7,82\%$ в контрольной группе [8]. В другом исследовании частота заболеваний пародонта средней и тяжелой степени у спортсменов в

возрастной группе 24-32 лет составляла в среднем $14,1 \pm 2,35$ и $5,5 \pm 1,53\%$, соответственно [16]. Из 302 спортсменов, участвовавших в Олимпийских Играх 2012 года в Лондоне, гингивит был диагностирован у 76%, а пародонтит у 15% обследованных [26]. Обследование 800 голландских спортсменов, готовившихся к участию в Олимпийских и Паралимпийских играх в Рио-де-Жанейро в 2016 году, показало распространенность гингивита на уровне 64% [24].

Воспалительные заболевания пародонта у спортсменов влияют не только на качество жизни и эффективность тренировочного процесса. Установлено, что адаптация сердца к спортивным нагрузкам происходит значительно тяжелее при воспалительных заболеваниях пародонта [5, 13]. Заболевания пародонта и перенапряжение сердца у спортсменов имеют общий фактор риска, являясь стресс-индуцированными патологиями [2, 4, 6].

В диссертационном исследовании И.И. Беляева (2014) наиболее тесная связь стоматологической патологии и патологии сердечно-сосудистой системы у спортсменов была установлена в отношении нарушений ритма сердца. По данным автора, аритмии и нарушения процессов реполяризации встречались у спортсменов с заболеваниями пародонта в 2,4 и 2,7 раз чаще [5].

Таким образом, вклад хронических воспалительных процессов полости рта в развитие патологии сердечно-сосудистой системы установлен многими исследованиями, что связано с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов и транслокацией условно-патогенной микрофлоры на фоне гипоксического стресса при высоких физических нагрузках.

Вышесказанное обуславливает необходимость изучения влияния ВЗП на эффективность адаптации сердечно-сосудистой системы к спортивным нагрузкам для снижения кардиоваскулярного риска у элитных спортсменов.

Цель исследования

Изучение роли воспалительных заболеваний пародонта в патогенезе перенапряжения сердца у высококвалифицированных спортсменов.

Материал и методы исследования

Всего на протяжении 2017-2019 гг. было проведено кардиологическое и стоматологическое обследование 203 спортсменов мужского пола, учащихся училища олимпийского резерва № 1 и студентов ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта» в возрасте 16-24 лет (специализация: баскетбол, гандбол, академическая гребля, гребля на байдарках и каноэ, гребной слалом, лёгкая атлетика, лыжное двоеборье). Все обследованные имели спортивный разряд не ниже 1 взрослого и являлись на момент обследования действующими спортсменами. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации, у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Кардиологическое обследование проводили на базе СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница» (кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России) и медсанчасти СПбГБОУ СПО «Училище олимпийского резерва № 1». Стоматологическое обследование и лабораторная диагностика проводились на базе НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России). Забор крови осуществляли из периферической вены утром натощак в вакуумный контейнер.

Содержание IL-1 β , TNF α , IL-8 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реагентов производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Уровень окисленных липопротеидов (oxLDL) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (тест-наборы Biomedica, Австрия). Антиген миокарда и десны определяли в реакциях пассивной гемагглютинации и торможения пассивной гемагглютинации. Снижение титра антимиокардиальной тест-сыворотки на одну ступень оценивали как вероятный показатель присутствия антигена, что соответствует обнаружению 3 мкг белка антигена, на 2 ступени – 6 мкг и т.д. Антитела к тканям миокарда и десны определялись

с использованием серологического метода пассивной гемагглютинации.

Полученные данные обрабатывались с использованием пакета статистических программ StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0 Russian Portable для Windows10 и Microsoft Excel 2017.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным стоматологического исследования ВЗП различной степени выраженности были установлены у 112 (55%) спортсменов. При этом, в большинстве случаев был диагностирован хронический катаральный гингивит – у 86 (42%) спортсменов. Средней степени тяжести генерализованный пародонтит был установлен у 26 спортсменов (13%). Полученные результаты были подтверждены наличием в сыворотке крови у данной группы спортсменов антигена десны и/или антител к нему – $8,25 \pm 0,48$ мкг белка и $12,8 \pm 0,64$ титр, соответственно.

По данным ЭКГ исследования и в соответствии с клиническими признаками перенапряжение сердца (ПС) установлено у 32 (15,7%) спортсменов. Полученные результаты также были подтверждены обнаружением в сыворотке крови антигена миокарда и/или антител к нему – $8,64 \pm 0,86$ мкг белка и $14,1 \pm 1,45$ титр, соответственно.

По результатам обследования все спортсмены были разделены на 4 группы: 1 группа – практически здоровые спортсмены (без ВЗП и перенапряжения сердца) – 85 человек; 2 группа – спортсмены с ВЗП, но без перенапряжения сердца – 86 человек; 3 группа – спортсмены с перенапряжением сердца, но без ВЗП – 6 человек; 4 группа – спортсмены с ВЗП и перенапряжением сердца – 26 человек.

Таким образом, среди всех спортсменов (203 человека) перенапряжение сердца на фоне ВЗП диагностировалось у 26 (23,2%) человек, а перенапряжение сердца при отсутствии ВЗП – только у 6 (6,6%) человек ($p \leq 0,001$, при $t = 4,8$), что подтверждает роль ВЗП в снижении адаптационного резерва сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам.

Проведено изучение общих механизмов патогенеза ВЗП и перенапряжения сердца у спортсменов (оксидативный стресс, провоспалительные сывороточные цитокины).

Оксидативный стресс – компонент патогенеза многочисленных заболеваний, а также процесса старения за счет перекисного окисления липидов. В качестве маркера оксидативного стресса нами использовалось определение в крови oxLDL.

Многочисленные исследования показывают, что воспалительная реакция при ВЗП связана с усилением системного окислительного стресса и может индуцировать образование модифицированных LDL-с (moLDL), в основном, окисленных частиц LDL (oxLDL) в крови. Повышение уровня радикалов кис-

Сывороточные маркеры воспалительных заболеваний пародонта в группах спортсменов

Показатели, ед. измерения (норма)	Группы спортсменов			
	1 группа (контроль) n=85	2 группа (Взп) n=86	3 группа (Пс) n=6	4 группа (Взп+пс) n=26
oxLDL, нг/мл (200-2261) ■	1042,5± 127,4	1946,5± 134,2 **	2236,5± 839,6	2915,8± 185,4 ***
IL-1β, пг/мл (0-50) ■	54,2±6,3	114,6±55,9	161,6±110,3	235,2±86,9 *
TNFα, пг/мл (0-70) ■	73,8±7,3	137,3±39,1	103,1±68,7	175,4±36,6 **
IL-8, пг/мл (до 62) ■	8,3±2,6	4,6± 1,9	5,5±4,6	5,7±3,1

■ – референсный интервал по данным лаборатории;

- различия относительно контрольной группы статистически значимы:

* при $p \leq 0,05$; ** при $p \leq 0,01$; *** при $p \leq 0,001$

лорода может вызывать разрушение соединительнотканного каркаса сердца и сосудистой стенки. При этом свободные радикалы оказывают влияние на протеогликаны межклеточного матрикса и пролиферацию фибробластов с последующим развитием кардиофиброза, приводящего к нарушению систолической и диастолической функции левого желудочка.

Таким образом, повышение уровня oxLDL в крови как маркеров оксидативного стресса, является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Как показано в таблице 1, у спортсменов с ВЗП происходит значительное повышение oxLDL, максимальное в группе спортсменов с ВЗП и перенапряжением сердца ($2915,8 \pm 185,4$ нг/мл).

Проведен сравнительный анализ уровня провоспалительных сывороточных маркеров: IL-1β, TNFα, IL-8 в четырех группах спортсменов. Повышенный уровень

IL-1β и TNFα установлен во всех группах спортсменов. Это связано с тем, что IL-1β и TNFα являются медиаторами острой фазы ответа на повреждение мышц. Однако у спортсменов с ВЗП и с перенапряжением сердца уровень IL-1β и TNFα оказался значительно выше, чем у спортсменов контрольной группы. При этом максимальной величины они достигали в группе спортсменов с перенапряжением сердца на фоне ВЗП (Табл. 1).

Повышение IL-1β при пародонтите установлено во многих исследованиях. В ряде случаев это связывают не только с воспалением, но и с патогенами пародонта, инициирующими его продукцию [19]. IL-1β является ключевым медиатором воспалительного ответа и способен усугублять повреждение тканей. Отрицательное влияние IL-1β на сердце обусловлено снижением бета-адренергической реакции кальциевых каналов L-типа по цАМФ-независимому механизму, увеличением активности оксида азота, снижением выработки энергии и сократимости миокарда за счет прямой атаки на митохондрии. Показано участие IL-1β в патогенезе ремоделирова-

ния сердца [28]. Именно этим обусловлено его более высокие показатели ($235,2 \pm 86,9$ пг/мл) у спортсменов с перенапряжением сердца на фоне ВЗП.

Высокий уровень TNFα оказывает деструктивное воздействие на ткани пародонта путем активации процессов перекисного окисления липидов и высвобождения агрессивных биологических веществ [9]. Роль TNF-α в развитии дисфункции миокарда была показана в наших предыдущих исследованиях [29]. Этим обусловлены более высокие показатели TNF-α ($175,4 \pm 36,6$ пг/мл) у спортсменов с перенапряжением сердца на фоне ВЗП.

Уровень IL-8 во всех группах спортсменов был в пределах референсного интервала. Данные литературы о связи IL-8 крови с ВЗП и сердечно-сосудистыми заболеваниями противоречивы. По результатам одного из последних исследований высокие уровни IL8 не могут считаться маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний [25], что соответствует полученным нами результатам.

Результаты исследования подтвердили полученные нами ранее данные о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе воспаления пародонта [3] и патологии сердечно-сосудистой системы [7, 29], а также выявили общность механизмов и взаимоотношения течения ВЗП и перенапряжения сердца у спортсменов. Показано, что кардиоваскулярный фактор риска у спортсменов с ВЗП связан с повышением в крови IL-1β, TNFα, oxLDL.

Выводы

1. У спортсменов с воспалительными заболеваниями пародонта перенапряжение сердца диагностируется чаще, чем у спортсменов без воспалительных заболеваний пародонта (23,2% против 6,6%), что подтверждает роль воспалительных заболеваний пародонта в снижении адаптационного резерва сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам.

2. Воспалительные заболевания пародонта сопровождаются повышением уровня провоспалительных

тельных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) и усилением системного окислительного стресса с выходом в кровь oxLDL, что является фактором кардиоваскулярного риска.

3. У спортсменов с перенапряжением сердца на фоне воспалительных заболеваний пародонта нами отмечено максимально выраженное повышение TNF- α , IL-1 β и oxLDL, что свидетельствует о взаимотягачущем влиянии этих патологий.

4. У спортсменов с перенапряжением сердца на фоне воспалительных заболеваний пародонта совместные действия спортивного врача-кардиолога с врачом стоматологом будут наиболее эффективны. Для коррекции кардиоваскулярного риска со спортсменами в индивидуальном порядке необходимо проведение мероприятий по снижению модифицируемых факторов риска.

Литература

1. Аврамова Т.В., Грудянов А.И., Ткачева О.Н. Оценка воспалительных заболеваний тканей пародонта как одного из кардиоваскулярных факторов риска. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний* 2019; 7(23): 28-33.
2. Антонова И.Н. Роль нарушений психологической адаптации в патогенезе хронических воспалительных заболеваний пародонта у спортсменов. *Институт стоматологии* 2008; 2(39): 38-43.
3. Антонова И.Н., Левин М.Я., Косова Е.В. и др. Регулирующая роль цитокинов в развитии воспалительного процесса при острой фазе хронического катарального гингивита у спортсменов. *Цитокины и воспаление* 2014; 13(4): 56-60.
4. Бадтиева В.А., Павлов В.И., Шарыкин А.С. и др. Синдром перетренированности как функциональное расстройство сердечно-сосудистой системы, обусловленное физиологическими нагрузками. *Российский кардиологический журнал* 2018; 23(6): 180-190. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-180-190
5. Беляев И.И. Стоматологический статус юных спортсменов с различным уровнем адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. СПб., 2014. 17 с.
6. Василенко В.С., Семенова Ю.Б. Патогенетические механизмы развития стрессорной кардиомиопатии у высококвалифицированных спортсменов. *Гейоцатр* 2013; 4(2): 57-61.
7. Василенко В.С., Левин М.Я., Семенова Ю.Б. и др. Цитокины как маркеры перенапряжения сердечно-сосудистой системы у спортсменов. *Цитокины и воспаление* 2015; 14(1): 86-9.
8. Гаджиев А.Г.О. Стоматологический статус профессиональных спортсменов. *Казанский медицинский журнал* 2020; 101(3): 365-370. doi.org/10.17816/KMJ2020-365
9. Голицына А.А., Югай Ю.В., Первов Ю.Ю. и др. Состояние мукозального иммунитета у пациентов с пародонтитом. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2018; 4(74): 60-62. doi.org/10.17238/Pmj16091175.2018.4.60-62
10. Зубкова А.А., Фелькер Е.В., Гүйтер О.С. и др. Оценка распространенности основных стоматологических заболеваний у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Проблемы стоматологии* 2019; 15(3): 34-40. doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-3-34-40
11. Катала В.М., Коломогирова В.Е. Роль орального микробиома в развитии воспаления и соматической патологии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2018; 68: 117-122. doi.org/10.12737/article_5b1a069e8a9318.69578013
12. Копецкий И.С., Побожьева А.В., Шевелюк Ю.В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний. *Лечебное дело* 2019; 2: 7-12. doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12106
13. Костюк З.М. Взаимосвязь показателей соматического и стоматологического здоровья у спортсменов 15-18 лет в игровых и циклических видах спорта в подготовительном периоде спортивной подготовки. Дисс. на соискание ученой степени к.м.н. М., 2015. 125 с.
14. Олесов Е.Е., Новоземцева Т.Н., Макеева И.М. и др. Особенности стоматологического статуса спортсменов сборных олимпийских команд как отражение регионального уровня стоматологической помощи и высоких психофизических нагрузок. *Российский стоматологический журнал* 2020; 24(2): 82-86. doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-2-82-86
15. Сафаралиев Ф.Р., Мамедов Ф.Ю. Состояние полости рта профессиональных спортсменов на фоне интенсивных физических нагрузок. *Казанский медицинский журнал* 2017; 98(3): 338-343. https://doi.org/10.17750/KMJ2017-338
16. Сафаралиев Ф.Р. Повышение эффективности лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у профессиональных спортсменов. *Казанский медицинский журнал* 2018; 99(3): 374-380. DOI:10.17816/KMJ2018-374
17. Шихнабиева Э.А., Шихнабиев А.А. Коморбидность воспалительных заболеваний тканей пародонта и внутренней системы (обзор литературы). *Cathedra-Kafedra. Стоматологическое образование* 2020; 71: 36-39.
18. Ashley P, Di Iorio A, Cole E, Tanday A, et al. Oral health of elite athletes and association with performance: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine* 2015; 49(1): 14-19. doi.org/10.1136/bjsports-2014-093617
19. Cardoso E.M., Reis C., Manzaneres-Céspedes M.C. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad. Med.* 2018; 130(1): 98-104. doi.org/10.1080/00325481.2018.1396876
20. Chen D.Y., Lin C.H., Chen Y.M., et al. Risk of atrial fibrillation or flutter associated with periodontitis: A nationwide, population-based cohort study. *PLoS One* 2016; 11(10): e0165601. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165601
21. Franceschi C., Garagnani P., Vitale G., et al. Inflammaging and 'Gerb-aging'. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28(3): 199-212. doi:10.1016/j.tem.2016.09.005.
22. Gallagher J, Ashley P, Petrie A, et al. Oral health and performance impacts in elite and professional athletes. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2018; 46(6): 563-568. doi.org/10.1111/cdoe.12392
23. Janikowska G., Kochanska-Dziurawicz A., Pokora I., et al. Circulating Inflammatory Biomarkers and Endocrine Responses to Exercise in Female Soccer Players. *Journal of Human Kinetics* 2020; 73: 73-82. doi.org/10.2478/hukin-2020-0005
24. Kratt L, Moen MH, Van Den Hoogenband CR, et al. Oral health among Dutch elite athletes prior to Rio 2016. *The Physician and Sportsmedicine* 2018; 47(2): 182-188. doi.org/10.1080/00913847.2018.1546105
25. Moreno Velásquez I., Gajulapuri A., Leander K., et al. Serum IL8 is not associated with cardiovascular events but with all-cause mortality. *BMC Cardiovasc Disord* 19, 34 (2019). doi.org/10.1186/s12872-019-1014-6
26. Needleman I, Ashley P, Petrie A, et al. Oral health and impact on performance of athletes participating in the London 2012 Olympic Games: a cross-sectional study. *Br J Sports Med.* 2013; 47: 1054-1058. doi:10.1136/bjsports-2013-092891
27. Sanz M., Marco del Castillo A., Jepsen S., et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol* 2020; 47: 268-288. doi.org/10.1111/jcpe.13189
28. Szekely Y., Arbel Y. A Review of Interleukin-1 in Heart Disease: Where Do We Stand Today? *Cardiol Ther.* 2018; 7(1): 25-44. doi.org/10.1007/s40119-018-0104-3
29. Василенко В., Лопатин З., Копылов Е. Cytokine Status in Game Sports Athletes with Cardiomyopathy of Overstrain. *Biomed J Sci & Tech Res.* 2019; 21(4): 15985-15985. doi.org/10.26717/BJSTR.2019.21.003622

Ишемический инсульт в молодом возрасте вследствие иммунной тромбоцитопении

Е.А. Савчук, С.Э. Меметова, Е.О. Савчук

Ischemic Stroke in a Young Age of Immune Thrombocytopenia

Е.А. Savchuk, S.E. Memetova, E.O. Savchuk

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

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, неврологические осложнения, клинический случай, молодой возраст

Резюме

Ишемический инсульт в молодом возрасте вследствие иммунной тромбоцитопении

Е.А. Савчук, С.Э. Меметова, Е.О. Савчук

В статье рассмотрены вопросы эпидемиологии, критерии диагноза иммунной тромбоцитопении (ИТП), описаны основные клинические проявления заболевания и представлены неврологические осложнения ИТП. К неврологическим осложнениям ИТП относят периферические моно- и полиневропатии. Патогенетическим механизмом развития невропатий является внутриневральное кровоизлияние и экстраневральная компрессия нерва внутримышечными и внутрисуставными гематомами, а также повреждение миелиновой оболочки периферических нервов путем перекрестного реагирования аутоантигенов ганглиозидов тромбоцитов.

Заболевание также может осложняться развитием инсультов. К наиболее серьезным и опасным для жизни осложнениям ИТП относится внутримозговое кровоизлияние. У больных с тромбоцитопенией увеличен риск развития ишемических инсультов (ИИ). К основным механизмам развития ИИ относится повышение активности фибрина, вследствие влияния микрочастиц тромбоцитов – продуктов иммуноопосредованного разрушения тромбоцитов, являющихся прокоагулянтами и увеличивающих риск тромбофлебических осложнений, несмотря на тромбоцитопению. Описанный клинический случай повторного развития ИИ у пациентки молодого возраста без модифицируемых факторов риска вследствие ИТП. Поскольку традиционные методы лечения, включающие применение антиагрегантов, ограничены у таких пациентов, а в литературе мало рекомендаций, оптимальная стратегия лечения неизвестна. Положительный результат оказался возможным благодаря последовательному подходу: сначала повышающему уровни тромбоцитов с помощью стероидов с последующим применением антиагрегантов. Тактика ведения в острый период ИИ и вторичной профилактики должна определяться совместно неврологом и гематологом с оценкой риска крово-

Савчук Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: Elena_Savchuk12@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.

Меметова Себила Эльдаровна, врач-стажер ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко». Контактная информация: sebillamemetova@mail.ru, 295017, г. Симферополь, ул. Киевская 69, ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Савчук Елена Олеговна, врач-невролог ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская городская клиническая больница № 7». Контактная информация: D_S13@mail.ru, 295024, Республика Крым, г. Симферополь, ул. 60 лет Октября, д. 30, ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская городская клиническая больница № 7».

течений и тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, неврологические осложнения, клинический случай, молодой возраст.

Abstract

Ischemic Stroke in a Young Age of Immune Thrombocytopenia

E.A. Savchuk, S.E. Memetova, E.O. Savchuk

The article discusses the issues of epidemiology, criteria for the diagnosis of immune thrombocytopenia (ITP), describes the main clinical manifestations of the disease and presents the neurological complications of ITP. Neurological complications of ITP include peripheral mono- and polyneuropathies. The disease can also be complicated by the development of strokes. The most serious and life-threatening complications of ITP include intracranial

hemorrhage. Patients with thrombocytopenia have an increased risk of developing ischemic strokes (IS). The article describes the main mechanisms of the development of neurological complications in patients with ITP. A clinical case of the development of repeated IS in a young patient without modifiable risk factors due to ITP is described. Currently, the optimal treatment strategy is unknown. The positive result was possible thanks to a consistent approach: first, increasing platelet levels with the help of steroids, followed by the use of antiplatelet agents. The tactics of management in the acute period of IS and secondary prevention should be determined jointly by a neurologist and a hematologist with an assessment of the risk of bleeding and thromboembolic complications.

Key words: immune thrombocytopenia, neurological complications, clinical case, young age.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Инсульт является основной причиной инвалидизации населения и второй по частоте причиной смертности после ишемической болезни сердца [11]. Развитие инсультов тесно связано с наследственной предрасположенностью, особенностями образа жизни и наличием факторов риска. Основными причинами развития цереброваскулярных заболеваний являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, гиперхолестеринемия, заболевания сердца, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение. Согласно статистике, около 3% всех инсультов развивается вследствие более редких причин [4]. К последним относят фибромускулярную дисплазию, васкулит, болезнь моямая, гипергомоцистеинемию, серповидноклеточную анемию, тромбофилии, диссекцию церебральных артерий, церебральную аутосомнодоминантную артериопатию с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, болезнь Фабри, дефицит протеина С или S, мутацию Лейдена, антифосфолипидный синдром (АФС) [2]. Еще одним редким заболеванием, приводящим к тромботическим осложнениям, является идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (иммунная тромбоцитопения). Впервые данная нозология была описана в 1735 году немецким врачом П. Г. Верльгофом и, впоследствии была названа его честь – болезнь Верльгофа. Данный эпоним до сих пор изредка используется в литературе вместо ИТП [17].

Дефиниция

Первичная иммунная тромбоцитопения – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников – мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$ и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [1].

Этиология ИТП не известна. Механизм развития ИТП связывают с выработкой антител к гликопротеинам (ГП) мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов (ГП IIb/IIIa, реже к ГП Ib-IX-V, Ia/IIa, IV или VI) и формированием комплекса антиген-антитело. В дальнейшем деструкция и элиминация тромбоцитов из кровотока происходит путем фагоцитоза в печени и селезенке [1]. В системе кровообращения возникает дисбаланс потребления и синтеза тромбоцитов и, как следствие, повышается риск спонтанных кровотечений [5].

Эпидемиология

Заболеваемость среди взрослых составляет 0,2-0,4 случая на 10000 населения в год, а у детей – 0,2-0,7. Мужчины болеют в 5-6 раз чаще женщин. Смертность от кровотечения у пациентов с ИТП составляет 1% у детей и 5% у взрослых [13].

Критерии диагноза ИТП:

- изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$, как минимум, в двух анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;
- повышенное или нормальное количество мегакариоцитов в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;
- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению;
- наличие антитромбоцитарных антител в высоком титре [16].

Диагностика ИТП основывается на исключении других причин тромбоцитопении, к которым относятся аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка и АФС), лимфопролиферативные заболевания, инфицирование вирусом гепатита С, ВИЧ, инфекцией *Helicobacter pylori*.

Клинически заболевание может протекать бессимптомно, либо проявляться геморрагическим синдромом, который включает в себя петехиальную кожную сыпь, кровотечение из слизистых оболочек, гематурию, метро- и меноррагии, а также кровоизлияния во внутренние органы, при этом гепато- и спленомегалия не характерны. Тромбоцитопения является отличительной чертой ИТП [13].

Нередко к течению заболевания присоединяются неврологические расстройства. К неврологическим осложнениям ИТП относят периферические моно- и полиневропатии. Патогенетическим механизмом развития невропатий является внутриневральное кровоизлияние вследствие поражения *vasa nervorum*, экстракраниальная компрессия нерва внутримышечными и внутрисуставными гематомами, а также повреждение миелиновой оболочки периферических нервов путем перекрестного реагирования аутоантигенов ганглиозидов тромбоцитов [12].

Наиболее серьезным и опасным для жизни осложнением ИТП является внутримозговое кровоизлияние (ВЧК). При снижении уровня тромбоцитов до $10-20 \times 10^9/\text{л}$ у пациента возрастает риск спонтанного кровотечения, в том числе и ВЧК [10]. Распространенность ВЧК у пациентов с ИТП составляет менее 1%, однако данная патология приводит к катастрофическим показателям смертности, составляющим 25-55% [6, 18]. Локализуются внутримозговые гематомы чаще в супратенториальном отделе головного мозга. Частота жизнеугрожающих субарахноидальных кровоизлияний не превышает 0,5%.

ИТП может приводить к развитию тромбоэмболических осложнений. Согласно исследованию Дж. С. Чандан, Т. Томаса, риск сердечно-сосудистых заболеваний на 38% выше у пациентов с ИТП по отно-

шению к здоровым пациентам с нормальным уровнем тромбоцитов.

К неврологическим осложнениям ИМП относится инфаркт головного мозга. В настоящее время в литературе [7, 9] описаны основные механизмы развития тромбоэмболических осложнений у больных с ИТП. Наиболее известна роль микрочастиц тромбоцитов (МТ) – продуктов иммуноопосредованного разрушения тромбоцитов. МТ способствуют повышению активности фибрина, являются прокоагулянтами и увеличивают риск тромботических осложнений, несмотря на тромбоцитопению [7]. Описаны [14] и другие прокоагулянтные факторы: циркулирующие лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, активация системы комплемента и низкие уровни дисинтегрин-подобной металлопротеазы с мотивом тромбоспондина-1 (ADAMTS-13). Лечение самой ИТП, включающее в себя применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), глюкокортикостероидов, спленэктомии, может приводить к развитию тромбоэмболических осложнений [14].

Ишемический инсульт (ИИ) может развиваться у пациентов с бессимптомным течением заболевания и на фоне клинических проявлений ИТП. Тактика ведения больных с ИИ у пациентов с ИТП до сих пор остается сложной задачей для врачей всех специальностей.

Цель исследования

Целью данного исследования является описание клинического случая повторного ИИ у 39-летней больной с ИТП для своевременной диагностики причин развития инсульта и определения тактики ведения данных пациентов.

Клинический случай

Пациентка О, 1979 года рождения, поступила в региональный сосудистый центр (РСС) в сентябре 2021 г. с жалобами на нарушение речи, затруднение при подборе слов, онемение левых конечностей.

Заболела остро, утром отметила нарушение речи, самостоятельно вызвала скорую медицинскую помощь и с диагнозом: «Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)» доставлена в РСС, где, после выполнения компьютерной томографии (КТ) головного мозга и выявления ранних признаков ОНМК по ишемическому типу, была госпитализирована с диагнозом: «Повторный ишемический инсульт в бассейне левой среднечерепной артерии (СМА)». Вышеописанное состояние развилось после длительного маточного кровотечения и снижения уровня тромбоцитов до $25 \times 10^9/\text{л}$.

Из анамнеза жизни известно, что в октябре 2020 пациентка перенесла ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии и задней мозговой артерии (ЗМА) с развитием слабости и онемения в левых конечностях, выпадением левых полей зрения. После прове-

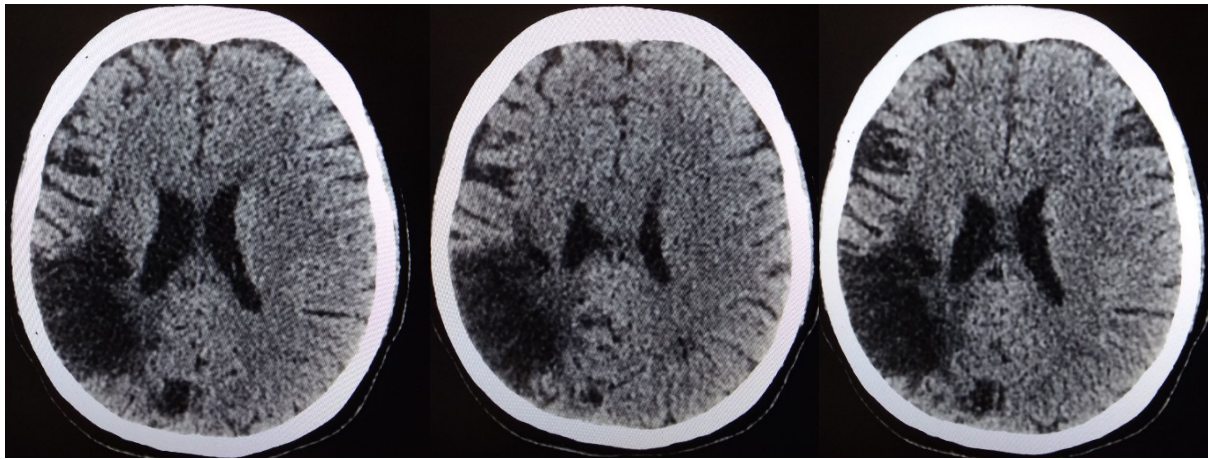


Рис. 1. Результаты компьютерной томографии головного мозга больной О.

денного лечения левосторонний гемипарез регрессировал, онемение в левых конечностях продолжает сохраняться до настоящего времени. Также известно, что 2 года назад проходила лечение в отделении гинекологии по поводу маточного кровотечения, где впервые была выявлена анемия (гемоглобин – 59 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты – $10 \times 10^9/\text{л}$). Далее было проведено обследование в отделении терапии (лабораторное, инструментальное, трепанобиопсия костного мозга), исключена вторичная иммунная тромбоцитопения, гематологом установлен диагноз: «Первичная иммунная тромбоцитопения. Хроническая анемия тяжелой степени». После проведенного лечения – трансфузии эритроцитарной и тромбоцитарной масс отмечалась положительная динамика: гемоглобин 112 г/л, тромбоциты – $193 \times 10^9/\text{л}$. После выписки из стационара пациентка у гематолога регулярно не наблюдалась, антиагрегантную терапию после перенесенного инфаркта мозга не принимала. Наследственность по заболеваниям кроветворения не отягощена.

Объективный статус

общее состояние средней тяжести. При осмотре кожных покровов определяются множественные гематомы верхних и нижних конечностей. Щитовидная железа, грудные железы, периферические лимфоузлы без особенностей. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Артериальное давление (АД) 140/80 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений 82 удара в мин, $\text{SpO}_2 = 97\%$. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления не нарушены.

Неврологический статус при поступлении

Уровень сознания – ясное (по шкале ком Глазго 15 баллов). NIHSS – 2 балла. На вопросы отвечала с поддержкой, выявлена моторная афазия умеренно вы-

раженная, команды выполняла правильно. Критика к своему состоянию снижена. Менингеальных знаков нет. Зрачки равновелики, реакции на свет живые. Движения глазных яблок в полном объеме, страбизма, диплопии не определялось. Отмечались сглаженность носо-губной складки и опущение угла рта слева. Глотание не нарушено. Сила в конечностях 5 баллов. Сухожильные рефлексы $\text{S} > \text{D}$. При проверке чувствительности выявлена левосторонняя гемигипестезия. Координационные пробы справа выполняла удовлетворительно.

Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови: эритроциты $3,53 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 103 г/л, гематокрит 28%, тромбоциты $97 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $6,7 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные 10%, сегментоядерные 68%, лимфоциты 17%, моноциты 2%, эозинофилы 3%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 15 мм/ч.

В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи показатели без отклонений от нормы. Анализы на инфекционные заболевания (ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис) отрицательные.

Коагулограмма: протромбиновый индекс (ПТИ) 94,4%, МНО 1,02 фибриноген 3,25 г, тромбиновое время 10,2%, АЧТВ 18,8 сек.

Инструментальные методы исследования:

КТ головного мозга выявила в левой теменной области и области острова участки нарушения дифференцировки коры. В правой теменной и теменно-затылочной области, в левой теменной области определялись кисты. Заключение: КТ-картина соответствует ранним признакам ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА, кистозным изменениям вещества головного мозга (рис. 1).

Эхокардиография без отклонений от нормы.

Дуплексное сканирование сосудов головы и шеи с цветным доплеровским картированием кровотока: гемодинамически значимых препятствий кро-

вотоку не выявлено. Скоростные показатели кровотока по средним, передним и задним мозговым артериям не снижены, симметричны. Скоростные показатели кровотока по основной и позвоночным артериям на интракраниальном уровне не снижены. Индексы периферического сосудистого сопротивления соответствуют норме. Признаков внутричерепной флебогипертензии нет.

ЭКГ: Ритм синусовый. ЭОС не отклонена.

Рентгенография органов грудной клетки без патологии.

Консультация гематолога. Диагноз: Иммунная тромбоцитопения.

После проведения клиничко-инструментального обследования установлен диагноз: Повторный (2020, 2021 г.) ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, неуточненный подтип в виде умеренно выраженной моторной афазии.

Фон: Иммунная тромбоцитопения

В стационаре больная получала кортексин 10 мг внутримышечно, мексидол 5% 10,0 в/в капельно, аспирин 100 мг. По рекомендации гематолога назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела.

На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось: регрессировала моторная афазия, в ОАК возросло количество тромбоцитов. В неврологическом статусе сохранились элементы моторной афазии. По шкале Рэнкина 5 баллов.

Особенностью данного клинического случая является развитие повторных ИИ у пациентки молодого возраста без модифицируемых факторов риска, при отсутствии патологических изменений при инструментальных исследованиях сердца и сосудов головы и шеи вследствие патологии крови – ИТП. Диагноз был установлен ранее после развития маточного кровотечения и обследования в гинекологическом и терапевтическом отделениях и исключения вторичных причин развития тромбоцитопении. Повторный ишемический инсульт развился после маточного кровотечения и падения уровня тромбоцитов.

Лечение таких пациентов является сложной задачей. На данный момент не существует единого мнения о тактике лечения ИИ у пациентов с ИТП. При ведении таких пациентов необходимым условием является тесное сотрудничество между неврологом и гематологом. Единственным методом с высокой степенью доказательности, приводящим к реканализации в остром периоде инсульта является тромболитическая терапия (ТЛТ). При наличии клинических проявлений ИИ необходимо в краткие сроки оценить показания и противопоказания к проведению ТЛТ. Одним из противопоказаний к применению тромболитиков является тромбоцитопения при уровне тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [3].

Наибольшее распространение при ведении пациентов с ИИ на фоне ИТП получил ступенчатый подход в терапии: повышение числа тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ путем иммуносупрессии (применение внутривенных иммуноглобулинов, кортикостерои-

дов, спленэктомии), с последующим проведением антиагрегантной терапии. Эффективность иммуносупрессивной терапии объясняется снижением концентрации МТ в периферической крови. До сих пор эффективность антиагрегантов не доказана, в исследовании, проведенном Lee Y.J, и др. ни аспирин, ни дипиридамол не повлияли на уровень МТ в крови. Однако есть сообщения о незначительном снижении МТ после применения клопидогреля [15].

Кроме того, учитывая тот факт, что фрагментация тромбоцитов – это кальций-зависимый процесс, имеются данные об успешном применении блокаторов кальциевых каналов [8].

Выводы

1. ИТП является одной из причин развития ИИ у лиц молодого возраста.

2. Наличие тромбоцитопении у больных с ИИ требует детального обследования для исключения других возможных причин тромбоцитопении и ИИ у лиц молодого возраста, таких как системная красная волчанка, АФС, лимфопролиферативные заболевания, инфицирование вирусом гепатита С, ВИЧ.

3. Осложнение ИТП инфарктом головного мозга требует определения тактики ведения данных пациентов врачами – неврологами совместно с гематологами. В настоящее время не существует четких клинических рекомендаций по вторичной профилактике ИИ у больных ИТП и выбор зависит от оценки риска кровотечений и тромбозов.

Литература

1. Клинические рекомендации. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых (Национальное гематологическое общество, 2018 г.)
2. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых (Всероссийское общество неврологов, 2020 г.)
3. Клинический протокол. Реперфузионная терапия ишемического инсульта (Всероссийское научное общество неврологов, 2019 г.)
4. Левин О.С., Штутман А.Р. Неврология. Справочник практического врача – 13-е изд., перераб. / М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 880с.
5. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis // *Platelets*. 2019;30:946-956.
6. Chrystal C, A Perez. Immune Thrombocytopenic Purpura and Intracranial Haemorrhage a Formidable Medical Challenge. *Open Access J Neurol Neurosurg* 2020; 14(2)
7. De La Pena. A, Fareed. J, Thethi. I et al. Ischemic stroke in the setting of chronic immune thrombocytopenia in an elderly patient—a therapeutic dilemma // *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(3):324-6
8. Gümüş H., Yılmaz H. Severe ischemic stroke in a patients' with idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report. / *Turk J Phys Med Rehab*. 2015; 61: 171-174.
9. Hashmi J, Bakheit A.M. Ischaemic Stroke in a Patient with Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: An Unusual Clinical Dilemma // *J Med Cases* 2012; 3(3):204-206
10. Izak M, Bussel JB. Management of thrombocytopenia // *Rev Med Brux*. 2018; 6:45.
11. Katan M, Luft A. Global burden of stroke // *Semin Neurol*. 2018; 38(2):208-211
12. Katchan, V.; David, P.; Shoenfeld, Y. An idiopathic thrombocytopenic purpura with polyneuropathy // *Immunol. Res*. 2017, 65, 193-196.
13. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H. Immune thrombocytopenia – Current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI // *Oncol Res Treat*. 2018;

41:2-4.

14. Ong C.Y, Vasamwala F.F. *Thrombotic paradox: ischaemic stroke in immune thrombocytopaenia. A case report and review* // *Cureus*. 2017; 9(12):e1904

15. Pisbko A.M., Misgav M., Cuker A., et al. *Management of antithrombotic therapy in adults with immune thrombocytopenia (ITP): a survey of ITP specialists and general hematologist-oncologists* // *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46:24-30

16. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., et al. *Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group*. *Blood*. 2009; 113(11): 2386-93

17. Stasi R, Newland AC. *ITP: a historical perspective* // *Br J Haematol*. 2011; 153(4):437-450.1

18. Zhao P., Zeng Q., Meng X. et al. *Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenia: a single-centred study of 36 patients* // *HemaSphere*: June 2019; 3(1): p 117

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