

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

КТЖ

№2 / 2022 год / www.crimtj.ru

№2

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

CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский
терапевтический журнал

Founder: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Institute «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, 2022

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

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

ИНСТИТУТ «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», Институт «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, 2022 г.

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

Адрес редакции: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия, 295051

Отпечатано в типографии «ИП Костянчук О.П.», Симферопольский р-н, с. Молодёжное, ул. Строителей, д.9, кв. 13

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 18.05.2022 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

Содержание

Лекции и обзоры

Инфекционный эндокардит. Концепция современных клинических рекомендаций.....5	Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, В.В. Килесса
Фексофенадин: новые возможности и перспективы в лечении аллергии (обзор) 14	А.Е. Позднякова
Особенности взглядов и подходов к ведению вирусных гепатитов во время беременности (часть 2). 20	Т.А. Цапак, И.Л. Клярская, Е.И. Григоренко, В.В. Кривой, И.А. Иськова

В помощь практическому врачу

Внутричерепная венозная гипертензия и её последствия в клинике внутренних болезней.....27	В.В. Килесса, М.Г. Шкадова, Н.В. Жукова, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова
Аортальная недостаточность, современные стратегии диагностики и лечения.....33	О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова
Анафилактический шок в практике врачей различных специальностей. Совместные клинические рекомендации российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, общероссийской общественной организации «федерация анестезиологов и реаниматологов» 2020 г. 38	О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

Оригинальные исследования

Оценка возможных рисков и подходы к лечению предсердной экстрасистолы 42	А.С. Галенко, В.С. Иванов, С.Н. Иванов, С.В. Эйрих
Оценка вероятности депрессии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и постковидным синдромом 47	О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова
Ожирение как возможный фактор риска развития и прогрессирования генерализованного пародонтита 53	Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей
Клиническая характеристика пациентов с саркоидозом и синдромом раздраженного кишечника 59	Н.Е. Моногарова, А.А. Зейналова, К.Н. Бородий, Ю.В. Забазнова, А.В. Юрьева, Н.С. Джоджишвили
Оценка морфофункциональных изменений после инфаркта миокарда и их влияния на развитие фибрилляции предсердий по данным эхокардиографии.....64	А.С. Шевченко, Е.В. Щукина, П.А. Алешечкин, Л.Ю. Максимова
Особенности терапии системных заболеваний соединительной ткани у беременных.....69	М.Г. Шкадова, З.С. Аметова, А.О. Джиндарян, С.С. Мамутов

Contents

Lectures and Reviews

Infectious endocarditis. The concept of modern clinical guidelines.	5
<i>Y.A. Lutai., O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, V.V. Kilessa</i>	
Fexofenadine: new opportunities and prospects in allergy treatment (review)	14
<i>A.E. Pozdnyakova</i>	
Features of the course and approaches to the management of viral hepatitis during pregnancy (part 2).....	20
<i>T.A. Tsapyak, I.L. Kiliaritskaia, E.I. Grigorenko, V.V. Krivoy, I.A. Iskova</i>	

To help the practitioner

Intracranial venous hypertension and its consequences in the clinic of internal diseases	27
<i>V.V. Kilessa, M.G. Shkadova, N.V. Zhukova, Yu.A. Lutai, E.A. Kostyukova</i>	
Aortic insufficiency, modern diagnostic and treatment strategies.....	33
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova</i>	
Anaphylactic shock in the practice of doctors of various specialties. Joint clinical recommendations of the russian association of allergologists and clinical immunologists, the all-russian public organization "federation of anesthesiologists and resuscitators" 2020	38
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, N.V. Zhukova, D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley</i>	

Original articles

Assessment of possible risks and treatment options for atrial premature beats.....	42
<i>A.S. Galenko, V.S. Ivanov, S.N. Ivanov, S.V. Eyrikh</i>	
Assessment of the probability of depression in patients with uncontrolled arterial hypertension and postcovid syndrome	47
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Yu.A. Lutai, E.Yu. Turna, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova</i>	
Obesity as a possible risk factor for the development and progression of generalized periodontitis.....	53
<i>D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley</i>	
Clinical characteristics of patients with sarcoidosis and irritable bowel syndrome	59
<i>N.E. Monogarova, A.A. Zeynalova, K.N. Borodiy, Yu.V. Zabaznova, A.V. Yuryeva, N.S. Jojishvili</i>	
Evaluation of morphofunctional changes after myocardial infarction and their effect on the development of atrial fibrillation according to echocardiography data	64
<i>A.S. Shevchenko, E.V. Shchukina, P.A. Aleshechkin, L.Yu. Maksimova</i>	
Features of therapy of systemic connective tissue diseases in pregnant women	69
<i>M.G. Shkadova, Z.S. Ametova, A.O. Jindaryan, S.S. Mamutov</i>	

Инфекционный эндокардит. Концепция современных клинических рекомендаций.

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

Infectious endocarditis. The concept of modern clinical guidelines.

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

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

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностика, лечение, профилактика

Резюме

Инфекционный эндокардит. Концепция современных клинических рекомендаций.

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

В настоящей статье рассмотрены основные подходы к лечению и профилактике инфекционного эндокардита (ИЭ) с учетом данных, изложенных в клинических рекомендациях российского кардиологического общества, опубликованных в 2021 году.

Несмотря на усовершенствование диагностики и лечения, ИЭ ассоциируется с высокой смертностью и частым развитием тяжелых осложнений. В последние годы произошли изменения эпидемиологических характеристик ИЭ. Раньше болели в основном молодые люди с преимущественно ревматическим поражением клапанов, в настоящее время все чаще ИЭ диагностируют у лиц старшего возраста.

Основой постановки диагноза ИЭ является эхокардиографическое обследование сердца и микро-

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

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

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

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

биологическая диагностика. При необходимости также рекомендуется использовать другие возможности визуализации сердца.

При выборе схемы/режима антибиотикотерапии следует руководствоваться положениями, изложенными в соответствующих разделах международных/национальных согласительных документов.

Профилактика ИЭ обязательно должна применяться у пациентов высокого риска развития ИЭ, подвергающихся определенным стоматологическим манипуляциям. Решение о ее применении у других пациентов и при выполнении нестоматологических вмешательств принимается в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностика, лечение, профилактика

Abstract

Infectious endocarditis. The concept of modern clinical guidelines.

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

This article discusses the main approaches to the treatment and prevention of infectious endocarditis (IE), taking into account the data set out in the clinical recommendations of the Russian Society of Cardiology, published in 2021.

Despite improved diagnosis and treatment, IE is associated with high mortality and frequent development of severe complications. There have been changes in the epidemiological characteristics of IE in recent years. Previously, mostly young people with predominantly rheumatic valve damage were ill, now more and more often IE is diagnosed in older people.

The basis for the diagnosis of IE is an echocardiographic examination of the heart and microbiological diagnosis. It is also recommended to use other possibilities of visualization of the heart if necessary.

When choosing the antibiotic therapy regimen, one should be guided by the provisions set out in the relevant sections of international/national conciliation documents.

Prevention of IE must necessarily be used in patients at high risk of developing IE who undergo certain dental manipulations. The decision on its use in other patients and when performing non-pathological interventions is made depending on the specific clinical situation.

Keywords: infectious endocarditis, diagnosis, treatment, prevention.

Несмотря на усовершенствование диагностики и лечения, инфекционный эндокардит (ИЭ), по-прежнему, ассоциируется с высокой смертностью и частым развитием тяжелых осложнений.

В последние годы произошли изменения эпидемиологических характеристик ИЭ. Раньше в основном болели молодые люди с преимущественно ревматическим поражением клапанов, в настоящее время все чаще ИЭ диагностируют у лиц старшего возраста. Заболеваемость ИЭ варьирует от 46,3 до 150 человек на 1 млн жителей в год, увеличиваясь с возрастом (у лиц старше 50 лет — 150 случаев, а у лиц старше 80 лет 220 случаев на 1 млн человек) [1, 2].

Особое значение в этиологии ИЭ приобрели ранее незначительные факторы: дегенеративные изменения и протезирование клапанов, злоупотребления внутривенным введением наркотических препаратов, увеличение количества инвазивных процедур — вследствие повышения риска бактериемии. В связи с этим выросла доля ИЭ, ассоциированного с медицинским вмешательством, и уменьшилась роль стрептококка как этиологического фактора.

В настоящей статье будут рассмотрены основные подходы к лечению и профилактике ИЭ с учетом данных, изложенных в клинических рекомендациях российского кардиологического общества, опубли-

кованных в 2021 году [3].

Определение ИЭ

ИЭ – инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда клапанных структур, пристеночно-го эндокарда и внутрисердечных искусственных устройств, обусловленное инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами), с развитием полипозно-язвенного поражения структур сердца, протекающее с системным воспалением, прогрессирующей сердечной недостаточностью, тромбгеморрагическими и иммунокомплексными внесердечными проявлениями [3].

Согласно современной классификации ИЭ выделяют:

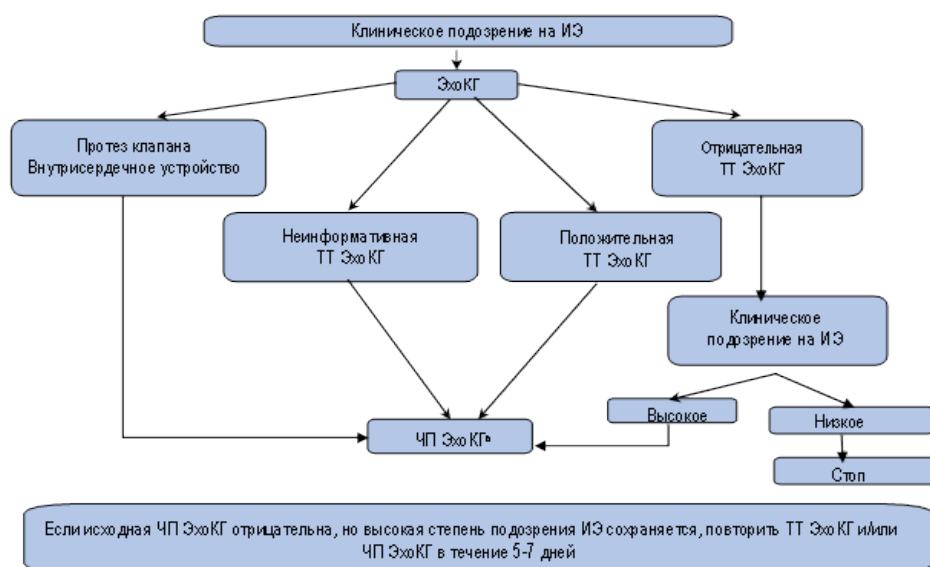
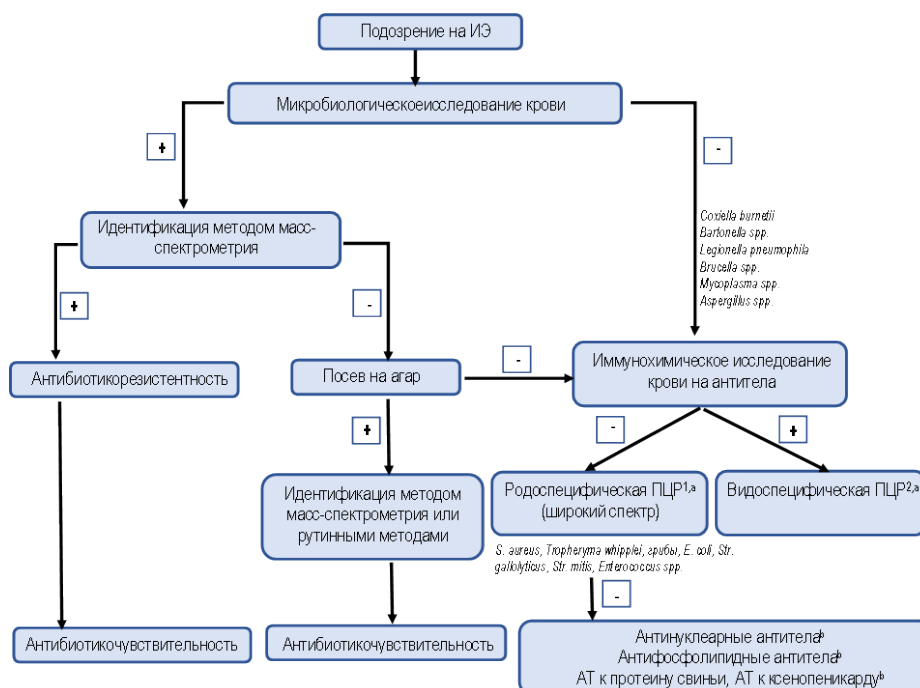
по стороне поражения сердца — ИЭ левых и правых отделов сердца;

по предшествующему состоянию клапана — первичный ИЭ (развивается на интактных клапанах) и вторичный ИЭ (возникает на уже поврежденных видоизмененных различными процессами клапанах);

по характеру течения (определяется клиническими проявлениями и зависит от предшествующего состояния клапана, вида возбудителя и состояния иммунного ответа организма пациента) — острый ИЭ и подострый ИЭ;

Рекомендуемые профилактические мероприятия при проведении стоматологических процедур в группе риска

Ситуация	Антибактериальный препарат	Доза за 30-60 минут до вмешательства
Пероральный прием	Амоксициллин**	2 г внутрь
Пероральный прием невозможен	Ампициллин**	2 г в/м или в/в
	Цефазолин** или Цефтриаксон**	1 г в/м или в/в
Пероральный прием-аллергия на пенициллин или ампициллин	Цефалексин**	2 г внутрь
	Азитромицин** или Кларитромицин**	500 мг внутрь
	Доксициклин**	100 мг внутрь
Пероральный прием невозможен: аллергия на пенициллин или ампициллин	Цефазолин** Или Цефтриаксон**	1 г в/м или в/в

**Рис 1. Показания к проведению ЭхоКГ****Рис.2 Алгоритм микробиологической диагностики ИЭ**

по наличию ИЭ в анамнезе — рецидивирующий (повторный эпизод ИЭ, вызванный тем же микроорганизмом менее чем через 6 месяцев после первичного инфицирования) и повторный ИЭ (повторный эпизод ИЭ, вызванный другим возбудителем или тем же возбудителем, но через 6 месяцев и более после первичного инфицирования).

По пораженному участку эндокарда:

ИЭ нативного аортального клапана

ИЭ нативного митрального клапана

ИЭ нативного трикуспидального клапана

ИЭ нативного клапана легочной артерии

ИЭ нескольких клапанов

ИЭ пристеночного эндокарда

ИЭ механического/биологического протеза аортального клапана

ИЭ механического/биологического протеза митрального клапана

ИЭ механического/биологического протеза трикуспидального клапана

ИЭ электрода

ИЭ заплаты межпредсердной или межжелудочковой перегородки

ИЭ сосудистого протеза (гомографта/аллографта)

По форме приобретения — ИЭ, ассоциированный с оказанием медицинской помощи; нозокомиальный ИЭ (развитие симптомов через 48 часов после госпитализации); внебольничный ИЭ и ИЭ, ассоциированный с внутривенным введением наркотических препаратов (ИЭ у активного внутривенного наркомана без других источников инфицирования).

Профилактика ИЭ

Антибиотикопрофилактика ИЭ разработана на основе обзорных исследований и ее целью является предотвращение возможности прикрепления бактерий к эндокарду во время транзитной бактериемии после инвазивных вмешательств [4].

Рекомендуется ограничить антибиотикопрофилактику только пациентам группы высокого риска ИЭ: с протезированными клапанами, в том числе транскатетерными, или с протезным материалом для восстановления клапана; с перенесенным ИЭ; с врожденными пороками сердца (цианотическими; восстановленными с использованием протезного материала до 6 месяцев после вмешательства или пожизненно при наличии остаточного дефекта или клапанной регургитации).

Антибиотикопрофилактика рекомендована перед стоматологическими процедурами, требующими манипуляций в гингивальной и периапикальной зонах зуба или перфорации слизистой ротовой полости; перед инвазивным вмешательством на органах дыхания, направленных на лечение установленной инфекции (например, дренаж абсцесса); в случае известной инфекции, или если антибактериальная терапия показана для предотвращения раневой

инфекции, или сепсиса, ассоциированного с процедурами на желудочно-кишечном или мочеполовом тракте; при хирургических вмешательствах с вовлечением инфицированных участков кожи (включая абсцессы полости рта), подкожные структуры или мышечно-скелетные ткани; для предотвращения локальных и системных инфекций перед сердечными и сосудистыми вмешательствами [5, 6].

Режимы антибиотикотерапии при стоматологических вмешательствах представлены в таблице 1.

Примечание: *цефалоспорины не следует использовать у пациентов с анафилаксией, ангионевротическим отеком или крапивницей после приема пенициллинов или ампициллина** ввиду перекрестной чувствительности.*

Диагностика ИЭ

Клинические проявления ИЭ очень разнообразны, что связано с различными видами возбудителей, состоянием клапанной системы сердца и манифестацией заболевания.

Основой постановки диагноза ИЭ является эхокардиографическое обследование (ЭхоКГ) и микробиологическая диагностика. Всем пациентам с подозрением на ИЭ рекомендовано в первую очередь выполнить трансторакальное ЭхоКГ исследование (ТТ ЭхоКГ), при отсутствии изменений/неинформативных данных ТТ ЭхоКГ рекомендовано проведение чреспищеводной ЭхоКГ. К трем крупным ЭхоКГ-критериям Duke относятся выявленные вегетации, абсцессы и несостоятельность протезированного клапана [3, 5]. Кроме того, ЭхоКГ – обследование полезно в дальнейшей оценке прогноза, контроля эффективности лечения, во время и после оперативного вмешательства (рисунок 1).

Обследование больных ИЭ не ограничивается традиционным ЭхоКГ-исследованием, а включает также другие методы визуализации сердца, в частности мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ). Пациентам с ИЭ и подозрением на параклапанные осложнения рекомендуется рассмотреть возможность выполнения МСКТ с ЭКГ-синхронизацией с внутривенным контрастированием для диагностики абсцессов/псевдоаневризм. При оценке дисфункции протезированного клапана МСКТ возможно является эквивалентным/предпочтительным относительно ЭхоКГ методом для визуализации связанных с протезом вегетаций, абсцесса и имеет преимущество по выявлению псевдоаневризм. [7]. МРТ имеет большую чувствительность, чем МСКТ и преимущества для выявления внекардиальных последствий ИЭ. Всем пациентам с неврологической симптоматикой рекомендовано выполнять МРТ головного мозга. Пациентам с ИЭ и подозрением на микотические аневризмы рекомендовано выполнять КТ- или МР-ангиографию при недостаточной информативности неинвазивных методов. При по-

Модифицированные критерии Duke 2015 ЕОК

Большие критерии
Положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность или иммунохимическое исследование сыворотки на выявление антител: а) типичные микроорганизмы, входящие в число этиологических факторов ИЭ, из двух отдельных проб: <i>Streptococci viridans</i>, <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), НАСЕК-группа, <i>S. aureus</i>; или внебольничные энтерококки, при отсутствии первичного источника; или б) микроорганизмы, входящие в число этиологических возбудителей ИЭ, из продолжающих быть положительными результатов микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность: 2 и более положительные пробы из образцов крови, забранных с интервалом более 12 часов; или 3 из трех или большинство из четырех и более отдельных проб крови (с первым и последним образцами, взятых с интервалом не менее часа); или в) одно положительное микробиологическое (культуральное) исследование крови на <i>Coxiella burnetii</i> или титр антител фазы 1 IgG более 1:800
Критерии визуализации:
а) по данным эхокардиографии: вегетация; абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула; перфорация клапана; новая частичная несостоятельность протеза клапана; б) аномальная активность вокруг места имплантации протеза клапана, обнаруженная с помощью 18F-ФДГ ПЭТ/КТ (только если протез был установлен более 3 месяцев назад) или ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами; в) паравальвулярные осложнения по данным компьютерной томографии
Малые критерии
Предрасположенность: предшествующие особенности сердца или использование внутривенных препаратов/наркотиков. Лихорадка (максимальная температура тела > 38° С) Сосудистые феномены (включая те, которые выявляются только визуализацией): артериальные эмболии, септические отсевы в легкие с развитием пневмонии, инфекционные (микотические) аневризмы, внутримозговые кровоизлияния, пятна Лукина и пятна Джейнуэя. Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор. Микробиологические данные: выявленный возбудитель не удовлетворяет большим критериям, либо исследованные образцы крови на антитела подтверждают активную инфекцию для микроорганизмов, которые входят в число возможных возбудителей ИЭ

дозреции на ИЭ, с высокой клинической вероятностью и диагностическими трудностями рекомендуется рассмотреть возможность выполнения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и/или позитронно-эмиссионной томографии всего тела. Пациентам с отрицательными данными других визуализирующих исследований рекомендовано выполнять 18F-ФДГ ПЭТ/КТ сердца и/или всего тела для исключения очагов септической эмболии. Однако интерпретация исследования может быть затруднена у больных ИЭ при локализации септических эмболов в головном мозге, недавно проведенном вмешательстве на сердце, наличии сопутствующей патологии [8].

Микробиологическая (культуральная) диагностика ИЭ

Всем пациентам с подозрением на ИЭ рекомендовано выполнять трехкратное микробиологическое (культуральное) исследование венозной крови на стерильность для идентификации возбудителя и определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам. Среди недавно появившихся методов определения микроорганизмов представляет интерес идентификация бактерий по пептидному спектру на основе матричной лазерной десорбционной ионизационной масс-спектрометрии. Эта технология позволяет выявлять возбудителя не только из

колоний, выращенных на плотных питательных средах, но и путем прямой идентификации бактериальных колоний из первичной культуры крови. [3]. В 85% случаев ИЭ выявляют положительную гемокультуру.

Диагностика ИЭ с отрицательной гемокультурой в основном связана с предварительным применением антибиотиков. В таком случае после отмены антибиотика необходимо повторное определение гемокультуры, часто задерживающее диагностику ИЭ и начало лечения и негативно влияющее на клинический прогноз. В других случаях диагноз обусловлен требовательным к среде возбудителем или внутриклеточной инфекцией. В таких ситуациях рекомендуется использовать иммунохимические и молекулярно-биологические методы.

Алгоритм микробиологической диагностики ИЭ представлен на рисунке 2.

Критерии Duke

Всем пациентам с ИЭ рекомендовано устанавливать диагноз на основании модифицированных критериев Duke 2015 [3], в основе которых лежат клинические, ЭхоКГ и микробиологические показатели (Табл. 2). При этом они имеют низкую диагностическую ценность у больных с ИЭ протезированного клапана (ИЭПК) или имплантированным кардиовертером-дефибриллятором вследствие недоверности у таких пациентов данных ЭхоКГ более

Табл.3

Рекомендации по антибактериальной терапии инфекционного эндокардита, вызванного группой зеленящих стрептококков или *S. bovis*

Антибиотик	Дозы и пути введения	Длительность (нед.)	Комментарий
Изоляты стрептококка чувствительные к пенициллинам			
Стандартная терапия: 4 недели			
Бензилпенициллин	12-18 млн Ед/день в/в в 4–6 введений или продленная инфузия	4	Схема терапии предпочтительна у пациентов старше 65 лет, у пациентов с болезнями почек, у пациентов с потерей функции вестибулокохлеарного (VIII) черепного нерва
Ампициллин	100–200 мг/кг/сутки в/в в 4–6 введений	4	Для ИЭ ПК 6 недель
Цефтриаксон**	2 г/сутки в/в или в/м один раз в сутки	4	Цефтриаксон** предпочтителен для амбулаторной терапии
Стандартная терапия: 2 недели			
Бензилпенициллин	12–18 млн Ед/день в/в в 4–6 введений или продленная инфузия	2	Схема рекомендована только для пациентов с ИЭ НК с нормальной функцией почек
Цефтриаксон	2 г/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	
Гентамицин	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	
Нетилмицин	4-5 мг/кг/сутки один раз в сутки	2	
У пациентов с аллергией на бета-лактамы антибактериальные препараты			
Ванкомицин	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения	4	Для ИЭ ПК 6 недель
Изоляты стрептококка чувствительные при повышенной экспозиции			
Стандартная терапия			
Бензилпенициллин	12–18 млн Ед/день в/в в 4-6 введений или продленная инфузия	2	Для ИЭ ПК 6 недель
Цефтриаксон	2 г/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	
Гентамицин	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	
У пациентов с аллергией на бета-лактамы антибактериальные препараты			
Ванкомицин	30 мг/кг/сутки в/в в 2 введения	4	Для ИЭ ПК 6 недель

Табл. 4

Рекомендации по антибактериальной терапии стафилококкового инфекционного эндокардита

Антибиотик	Дозы и пути введения	Длительность (нед.)	Комментарий
Инфекционный эндокардит нативного клапана			
Метициллин-чувствительные стафилококки			
Оксациллин	12 г/сутки в/в в 4-6 введений	4-6	Комбинация с гентамицином не показана из-за увеличения нефротоксичности при отсутствии преимуществ по сравнению с монотерапией
Цефазолин	6 г/сутки в/в в 3-4 введения	4-6	
Альтернативная терапия			
Ко-тримоксазол+	Сульфаметокс азол 4800 мг/сутки +Триметоприм 960 мг/сутки в/в в 4–6 введений	1 неделю в/в, далее 5 недель перорально	Для <i>S. aureus</i>
Клиндамицин	1800мг/сутки в/в в 3 введения	1	

Рекомендации по антибактериальной терапии стафилококкового инфекционного эндокардита

У пациентов с аллергией на бета-лактамы антибактериальные препараты или метициллин- резистентные стафилококки			
Ванкомицин	30-60 мг/кг/сутки в/в в 2-3 введения	4-6	
Альтернативная терапия			
Даптомицин	10 мг/кг/сутки в/в один раз в сутки	4-6	Даптомицин имеет преимущества по сравнению с ванкомицином при бактериемии вызванной MSSA и MRSA с МПК ванкомицина > 1 мг/л
Альтернативная терапия			Для S.aureus
Ко- тримоксазол	Сульфаметоксазол 4800 мг/сутки +Триметоприм 960 мг/сутки в/в в 4–6 введений		
+			
Клиндамицин	1800 мг/сутки в/в в 3 введения	1 неделю в/в, далее 5 недель перорально	
Инфекционный эндокардит протезированного клапана			
Метициллин-чувствительные стафилококки			
Оксациллин	12 г/сутки в/в в 4-6 введений	≥6	Рифампицин * добавить на 3–5-й день
+			
Рифампицин	900-1200 мг в/в или перорально в 2-3 введения	≥6	
Ванкомицин	30 мг/кг/сутки в/в в 2–3 введения	Цефалоспорины (цефазолин 6г/сутки или цефотаксим 6г/сутки в/в в 3 введения)	
+			
Рифампицин	900–1200 мг в/в или перорально в 2–3 введения		
+			
Гентамицин	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	2	рекомендованы для пациентов с аллергией на пенициллины (кроме реакций немедленного типа), вызванным метициллин- чувствительными штаммами. Рифампицин** добавить на 3–5-й день

Табл.5

Рекомендации по антибактериальной терапии энтерококкового инфекционного эндокардита

Антибиотик	Дозы и пути введения	Длительность (нед.)	Комментарий
Энтерококки, чувствительные к бета-лактамам антибактериальным препаратам и гентамицину (для гентамицин резистентных штаммов)			
Амоксициллин или Ампициллин + Гентамицин	200 мг/кг/сутки в/в в 4-6 введений и 3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	4-6 2-6	Для ИЭ ПК или при продолжительности симптомов более 3 месяцев — терапия 6 недель
Амоксициллин или Ампициллин + Цефтриаксон	200 мг/кг/сутки в/в в 4-6 введений 4 г/сутки в/в или в/м в 2 введения	6 6	Данная комбинация активна в отношении E. faecalis с или без высокой резистентности к гентамицину. Является комбинацией выбора в отношении изолятов E. faecalis с высокой резистентностью к гентамицину. Данная комбинация не активна в отношении E. faecium
Ванкомицин + Гентамицин	30 мг/кг/сутки в/в в 2 введения 3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	6 6	Для ИЭ ПК 6 недель

Рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии

Антибиотик	Дозы и пути введения	Комментарий
Внебольничный ИЭ или поздний (≥ 12 месяцев после операции) ИЭ ПК		
Ампициллин +	12 г/сутки в/в в 4-6 введений	Пациенты с КНИЭ должны лечиться совместно с врачом-клиническим фармакологом
Оксациллин +	12 г/сутки в/в в 4-6 введений	
Гентамицин	3 мг/кг/сутки в/в или в/м в 1 введение	
Ванкомицин +	30-60 мг/кг/сутки в/в в 2-3 введения	Для пациентов с аллергией на пенициллины
Гентамицин	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	
Ранний ИЭ ПК (<12 месяцев после операции) или нозокомиальный или ИЭ ассоциированный с оказанием медицинской помощи		
Ванкомицин +	30-60 мг/кг/сутки в/в в 2 введения	Рифампицин только для ИЭПК. Рифампицин добавляется к терапии на 3-5-й день.
Гентамицин	3 мг/кг/сутки в/в или в/м один раз в сутки	При ИЭ, ассоциированном медицинским вмешательством некоторыми экспертами рекомендовано (при условии, что > 5% инфекция вызвана MRSA) использовать комбинацию оксациллина с ванкомицином до определения чувствительности S. aureus к оксациллину
Рифампицин	900-1200 мг в/в или перорально в 2-3 введения	

чем в 30% случаев. Улучшить обнаружение немых поражений сосудов и повреждений эндокарда, а также повысить чувствительность критериев Duke можно при дополнительном обследовании с помощью КТ сердца/тела, МРТ мозга, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ или лейкоцитарной однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭК) /КТ.

Диагноз достоверного (определенного) инфекционного эндокардита выставляется при наличии 2 больших или 1 большого и 3 малых критерия или 5 малых критериев; возможный ИЭ – 1 большой критерий и 1 малый или 3 малых критерия.

Подходы к лечению ИЭ

В основе лечения инфекционного эндокардита лежит длительное использование различных схем антибактериальной терапии, в некоторых случаях в сочетании с хирургическим иссечением поврежденных тканей и пластикой, протезированием клапанов сердца.

Длительность и выбор антибиотикотерапии зависит от вида поврежденного клапана (нативный, протезированный) и вида возбудителя (таблица 3-6).

Антитромботическая терапия

Специфических показаний к антитромботической терапии при ИЭ нет [3]. Несмотря на высокую частоту эмболических осложнений, назначение антикоагулянтов при ИЭ осуществляют только после всесторонней оценки соотношения «польза – риск» у каждого конкретного больного. Основными рекомендациями по применению антитромботической терапии являются:

1. Прерывание антиагрегантной терапии при наличии обширного кровотечения.
2. При внутричерепном кровоизлиянии рекомендуется прерывание любой антикоагулянтной терапии.
3. При развитии ишемического инсульта без признаков внутричерепного кровоизлияния показана замена пероральных антикоагулянтов нефракционированным или низкомолекулярным гепарином в течение 1-2 недель при тщательном мониторинге.
4. У больных с внутричерепным кровоизлиянием и механическим клапанным протезом нефракционированный или низкомолекулярный гепарин следует возобновить как можно быстрее после междисциплинарного консилиума.
5. Тромболитическая терапия больным ИЭ не рекомендуется.

Необходимо отметить, что указанные рекомен-

дации имеют низкую доказательную базу.

Показаниями к хирургическому лечению (реконструкция клапана, механический/биологический клапан) являются:

1) Сердечная недостаточность

Выраженная регургитация или обструкция с симптомами СН или эхокардиографическими признаками нарушенной гемодинамики.

Отек легких или кардиогенный шок.

2) Неконтролируемая инфекция

Локальная: абсцесс, ложная аневризма, фистула, растущие вегетации.

Инфекция грибами или мультирезистентными микроорганизмами.

Персистирующая позитивная культура крови, несмотря на адекватную антибиотикотерапию и контроль септических метастатических очагов.

Эндокардит искусственных клапанов, вызванный стафилококками или не-НАСЕК грамотрицательными бактериями.

3) Профилактика эмболий

Эндокардит аортального или митрального клапанов с персистирующими вегетациями >10 мм после ≥1 эмболического эпизода, несмотря на адекватную антибиотикотерапию.

Эндокардит аортального или митрального клапанов с изолированными вегетациями >30 мм.

При диагностике и лечение ИЭ рекомендуется использовать концепцию мультидисциплинарного подхода в специализированных центрах («команда эндокардита»).

Литература

1. Ambrosioni J. [et al.]. *The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century* // *Current Infectious Disease Reports*. 2017. № 5 (19). P. 21.
2. Тюрин В.П. *Инфекционные эндокардиты*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 242-243 с.
3. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/KP_Inf_Endokardit-unlocked.pdf
4. Glennon A.-M. [et al.]. *Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry* // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. № 10 (2013). P. CD003813.
5. Habib G. [et al.]. *2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis* // *European Heart Journal*. 2015. № 44 (36). P. 3075-3128.
6. Isaacs D. *Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: A systematic review and meta-analysis* // *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2017. Vol. 53. № 9. P.921-922
7. Rajani R., Klein J.L. *Infective endocarditis: A contemporary update* // *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2020. № 1 (20). P. 31-35.
8. Erba P.A. [et al.]. *Multimodality Imaging in Infective Endocarditis* // *Circulation*. 2019. № 21 (140). P. 1753-1765.

Фексофенадин: новые возможности и перспективы в лечении аллергии (обзор)

А.Е. Позднякова

Fexofenadine: new opportunities and prospects in allergy treatment (review)

A.E. Pozdnyakova

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; г. Пятигорск

Ключевые слова: фексофенадина гидрохлорид, аллергия, антигистаминные препараты.

Резюме

Фексофенадин: новые возможности и перспективы в лечении аллергии (обзор)

А.Е. Позднякова

В течение последних нескольких десятилетий регистрируемое число случаев аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит, бронхиальная астма, хроническая идиопатическая крапивница и атопический дерматит, неуклонно растет. Для лечения аллергических заболеваний применяются различные лекарственные препараты, предназначенные как для местного, так и системного введения. Фексофенадин, являясь антигистаминным препаратом нового поколения и активным метаболитом терфенадина – высокоселективного антагониста H1-гистаминорецепторов, обладает выраженным противоаллергическим эффектом. Изучение информации по соединению фексофенадина гидрохлорид проводилось по результатам опубликованных научных работ, представленных в поисково-информационных и библиотечных базах данных. Ограниченный ассортимент лекарственных форм с фексофенадина гидрохлоридом и достаточно низкая его пероральная биодоступность свидетельствуют о том, что требуется разработка новых составов для усиления системного противоаллергического действия фексофенадина гидрохлорида, а также поддержания оптимальных терапевтических концентраций препарата в месте действия. Ведутся исследования по подбору оптимальных технологических приемов, позволяющих создать лекарственные формы с фексофенадином, имеющие высокую биодоступность.

Ключевые слова: фексофенадина гидрохлорид, аллергия, антигистаминные препараты.

Abstract

Fexofenadine: new opportunities and prospects in allergy treatment (review)

A.E. Pozdnyakova

Over the past few decades, the reported number of cases of allergic diseases, such as allergic rhinitis, asthma, chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis, has been steadily increasing. For the treatment of allergic diseases, various medications are used, intended for both local and systemic administration.

Fexofenadine, being a new generation antihistamine and an active metabolite of terfenadine, a highly selective antagonist of H1-histaminoreceptors, has a pronounced antiallergic effect. The study of information on the compound fexofenadine hydrochloride was carried out based on the results of published scientific papers presented in search and information and library databases. The limited range of dosage forms with fexofenadine hydrochloride and its sufficiently low oral bioavailability indicate that the development of new formulations is required to enhance the systemic antiallergic effect of fexofenadine hydrochloride, as well as to maintain optimal therapeutic concentrations of the drug at the site of action. Research is underway on the selection of optimal technological techniques that allow the creation of dosage forms with fexofenadine, which have high bioavailability.

Key words: fexofenadine hydrochloride, allergy, antihistamines.

Введение

В течение последних нескольких десятилетий регистрируемое число случаев аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит, астма, хроническая идиопатическая крапивница и атопический дерматит, неуклонно растет [1]. Клиницисты регулярно фиксируют сообщения о том, что пациенты не только испытывают снижение качества жизни, но и несут экономическое бремя, вызванное аллергическими и сопутствующими заболеваниями [2]. Снижение качества жизни опосредовано в первую очередь характерными симптомами аллергической реакции, например такими, как зуд, чихание, ринорея, слезотечение, ночное апноэ, нарушение сна. Эти симптомы могут значительно влиять на физические, социальные, эмоциональные и психические аспекты жизнедеятельности человека, изнуряя его [3].

Для лечения аллергических заболеваний применяются различные лекарственные препараты, предназначенные как для местного, так и системного введения. Системные кортикостероиды рекомендуются только для краткосрочного лечения тяжелых форм аллергических заболеваний из-за местных и системных побочных эффектов; однако интраназальные кортикостероиды являются наиболее эффективным методом лечения аллергического ринита, поскольку они сводят к минимуму неблагоприятные патофизиологические последствия аллергического воспаления [4].

Антигистаминные препараты широко используются в качестве препаратов первой линии при лечении аллергических заболеваний, согласно клиническим рекомендациям различных стран мира. Однако, антигистаминные препараты первого поколения отличаются относительно высокой токсичностью, при этом среди побочных эффектов данной группы лекарственных препаратов выделяют: гепатотоксичность, кардиотоксичность, седативный эффект, антихолинергические эффекты и увеличение массы тела. Возрастные ограничения (детский и пожилой возраст), сопутствующие хронические заболевания (например, почечная или печеночная недостаточность) являются особыми условиями, при которых необходимо учитывать индивидуальные побочные эффекты антигистаминных препаратов первого поколения с учетом их дозировки [5, 6].

Антигистаминные препараты второго поколения широко используются при лечении аллергических заболеваний благодаря их слабовыраженным седативным эффектам и более значительному и продолжительному лечебному эффекту по сравнению с антигистаминными препаратами первого поколения [7]. Однако некоторые антигистаминные препараты второго поколения, такие как терфенадин и астемизол, редко используются из-за выраженной кардиотоксичности. Фексофенадин, являясь антигистаминным препаратом нового поколения и активным метаболитом терфенадина – высокоселективного антагониста H1-гистаминорецепторов, обладает выраженным противоаллергическим эффектом. Кроме того, не встречаются в литературе данные о кардиотоксичности и гепатотоксичности фексофенадина гидрохлорида, поскольку только около 5% дозы фексофенадина гидрохлорида метаболизируется печенью. Как субстрат Р-гликопротеина, он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, по этой причине он не оказывает или оказывает в малой степени угнетающее действие на функции центральной нервной системы (ЦНС). Отсутствие способности к проникновению в ЦНС означает, что фексофенадин не вызывает седативного эффекта, не ухудшает концентрацию, память или работоспособность [8]. Фексофенадина гидрохлорид имеет меньшее сродство к холинорецепторам и альфа-адренергическим рецепторам и поэтому не проявляет антихолинергических побочных эффектов, в отличие от других антигистаминных препаратов. Фексофенадина гидрохлорид может также ингибировать выделение медиаторов воспаления тучными клетками, например, базофильного гистамина [9].

Материал и методы

Изучение информации по соединению фексофенадина гидрохлорид, проводилось с использованием результатов научных работ, представленных в поисково-информационных и библиотечных базах данных: eLibrary.ru, КиберЛенинка, Национальная электронная библиотека (НЭБ), Российская государственная библиотека (РГБ), архивы Google Scholar, Pubmed, ScienceDirect, Reaxys. Поиск проведен путем скрининга текстов по избранным ключевым словам.

вым словам (фексофенадина гидрохлорид, аллергия, аллергические реакции, противоаллергические препараты, токсичность фексофенадина, эффективность фексофенадина) с последующим изучением содержания найденных публикаций. Учитывали материалы за 25 лет (с 1997 года по 01 июля 2022 года). Для анализа фармацевтического рынка Российской Федерации (РФ) лекарственных форм с фексофенадином использовали Государственный реестр лекарственных средств лекарственных средств (ГРЛС), размещенный на официальном сайте Министерства Здравоохранения РФ.

Результаты и обсуждение

По химическому строению фексофенадина гидрохлорид (ФГ) представляет собой 2-[4-[1-гидрокси-4-[4-[гидрокси (дифенил) метил] пиперидин-1-ил] бутил] фенил] – 2 – метилпропановой кислоты гидрохлорид (IUPAC), формула представлена на рисунке 1.

По физическим свойствам ФГ – белый кристаллический порошок, труднорастворимый в воде. Пероральная биодоступность у людей для ФГ составляет около 30-35%, что объясняется слабой растворимостью в воде, низкой способностью к пенетрации через стенку кишечника и высоким сродством к Р-гликопротеину [10].

По состоянию на 01.06.2022 в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) Российской Федерации (РФ) зарегистрировано всего 7 торговых наименований лекарственных препаратов (ЛП), содержащих ФГ в качестве активной фармацевтической субстанции (АФС) и разрешенных к реализации на фармацевтическом рынке России [11]. Данные представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, все доступные на фармацевтическом рынке России лекарственные формы с ФГ представлены таблетками, покрытыми пленочными оболочками, предназначенными для перорального применения.

Ограниченный ассортимент лекарственных форм и достаточно низкая пероральная биодоступность свидетельствует о том, что требуется разработка новых составов для усиления системного противоаллергического действия ФГ, а также поддержания оптимальных терапевтических концентраций препарата в месте действия. Разрабатывались различные лекарственные формы с ФГ.

Например, отечественными учеными (Ю.А. Полковникова и соавт.) предпринимались попытки разработки состава микрокапсул с ФГ. Сравнение степени высвобождения ФГ из микрокапсул с глицериновой и желатиновой оболочками показало, что более полное и равномерное высвобождение ФГ происходит из гидрофильных микрокапсул (за 120 минут высвободилось 7,9% ФГ) [12].

Однако, учитывая плохую растворимость ФГ в воде, перспективным направлением создания его лекарственных форм можно считать разработку со-

ставов на основе твердых дисперсий ФГ, например, суспензий для перорального применения.

Так, в исследованиях Eedara B. B. и соавт., описано повышение растворимости и биодоступности ФГ путем приготовления твердых дисперсий с использованием носителей – полиэтиленгликоля 20 000 и полоксамера 188. Подход твердой дисперсии также может быть использован для повышения проницаемости слизистой оболочки кишечника для плохо абсорбируемых лекарственных средств (к которым относится ФГ). Например, полиэтиленгликоль 20 000 ингибирует активность Р-гликопротеина кишечника, повышая, кишечную абсорбцию лекарственного средства [10].

Проведенные экспериментальные исследования Eedara B. B. и соавт. подтвердили увеличение растворимости ФГ в семь раз в присутствии полиэтиленгликоля 20 000 / полоксамера 188 в воде, достигнутое благодаря эффекту смачиваемости, а также поверхностно – активным свойствам носителей, изучение абсорбции *in situ* подтвердило 2 – кратное увеличение в сравнении с обычной субстанцией ФГ [10].

Использование твердых дисперсий перспективно при разработке суспензий, гранул и таблеток, особенно – с ускоренным высвобождением, что актуально при купировании приступа аллергических реакций. Jain S. P. и соавт. описали способ получения гранул с ФГ и кросповидоном [13].

Yehia S. A. и соавт. разработали составы таблеток с увеличенной степенью относительной биодоступности на основе твердых дисперсий ФГ с носителем, в качестве которых использовали пропиленгликоль, хитозан, альгинат натрия, целлюлозу микрокристаллическую и аэросил [14,15].

Sarkal N. P. с коллегами изучали способы получения комплексов ФГ с β -циклодекстрином в соотношениях 1:1 и 1:2 методами «замешивания» и совместного осаждения. В работе было отмечено, что комплексы ФГ с β -циклодекстрином стабильны, идентифицируются аналитическими методами, и приводят к усилению растворения в сравнении с классической субстанцией ФГ [16].

В патенте US20030170310A1 (США) описывается технология комплекса ФГ – карбомер для последующего получения из него гранул или таблеток. Способ включает диспергирование ФГ в водном растворе гидроксида натрия, медленное добавление карбомера в форме водного геля при перемешивании в соотношении концентраций лекарственного средства и полимера от 1:0.5 до 1:0.6, что позволит сгустить дисперсию лекарственного средства при постепенном добавлении карбомерного геля до комплексообразования. Затем твердую фазу отделяют центрифугированием и фильтрованием, сушат при 40-45°C, до влажности 2-5%. Гранулированный комплекс фексофенадина, полученный таким образом, просеивают для получения желаемого размера частиц. Авторами экспериментально доказано, что комплекс ФГ с карбомером по сравнению с немоди-

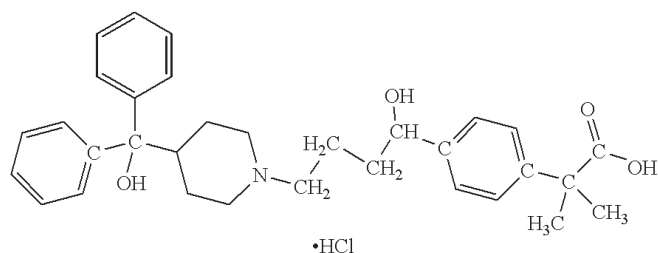


Рис. 1. Формула фексофенадина гидрохлорида

Табл. 1.

Лекарственные препараты, содержащие ФГ (по данным ГРЛС РФ на 01.06.2022)

№ п/п	Торговое наименование	Форма выпуска	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения ЛП	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения ЛП	Регистрационный номер	Дата гос. регистрации
1	Фексофенадин-Эдвансд	таблетки, покрытые пленочной оболочкой;	ООО «Эдвансд Фарма»	Россия	ЛП-006515	16.10.2020
2	Аллерфекс®	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Непубличное акционерное общество «Северная звезда»	Россия	ЛС-002217	11.11.2011
3	Бексист	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	ООО «Асфарма-Рос»	Россия	ЛП-001103	03.11.2011
4	Фексофаст	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Микро Лабс Лимитед	Индия	ЛС-001507	20.09.2011
5	Гифаст®	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Акционерное общество «АЛИУМ»	Россия	ЛС-000895	19.09.2011
6	Аллегра	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ	Германия	П N016292/01	13.04.2010
7	Фексадин®	таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд	Индия	П N013817/01	17.03.2009

фицированным ФГ обладает рядом преимуществ. Он безвкусен и обладает высокой растворимостью в воде в диапазоне pH 1,0-6,0. Причиной лучшего профиля растворения может быть быстрая диссоциация комплекса фексофенадин – карбомер при кислом значении pH, что может обеспечить повышение всасывания активного вещества в желудке. При pH 6,8 карбомер легко растворяется, а лекарственное средство снова высвобождается. Кроме того, в дополнение к преимуществам вкуса и растворимости, комплекс фексофенадин – карбомер получают в гранулированной легко прессуемой форме, поэтому нет необходимости в дальнейших технологических

процедурах с использованием связующих веществ при получении таблеток [17].

Satishkumar P. Jain и соавт. разработали состав орально диспергируемых гранул ФГ с кросповидоном. Тест на растворение показал высвобождение более 90% препарата за 15 минут. Исследователи доказали, что кросповидон хорошо подходит в качестве вспомогательного средства для экструзии-сферонизации и эффективного разрыхлителя в гранулах с ФГ [13].

В работе Mandeep Kaur S. и соавт. описано создание фосфолипидного комплекса с ФГ. Полученный комплекс имеет улучшенный профиль перораль-

ной биодоступности при оценке *in vivo* у крыс в 3,38 раза по сравнению с классическим ФГ [18].

Для улучшения всасывания ФГ при пероральном приеме Е. Gundogdu и соавт. была разработана новая микроэмульсия (34,05% олеиновая кислота, 30% поверхностно-активного вещества (монолеат сорбитана/ Лутрол Ф 68), 29,79% изопропиловый спирт и 6,16% дистиллированной воды), которая продемонстрировала большой потенциал для клинического применения ввиду хорошей биодоступности [19].

С точки зрения скорости наступления терапевтического эффекта для местного лечения аллергических заболеваний были бы предпочтительными топические лекарственные формы.

В.А. Чумаковой и соавт. был разработан гель для наружного применения с ФГ и проведена оценка его биологической доступности методом *in vitro*. Авторами установлено, что оптимальной гелевой основой является комбинация карбопола и глицерина, а также полистироксида, которые обеспечивают полное и пролонгированное высвобождение фексофенадина на протяжении 24 часов [20].

Принимая во внимание гетерогенность аллергопатологий, предпочтительна разработка узконаправленных лекарственных препаратов. Например, для терапии аллергического ринита перспективно создание назальных форм с длительным удержанием активного компонента в полости носа за счет использования гелеобразующего и/или биоадгезивного вспомогательного вещества.

В последние годы перспективным местом доставки АФС стала носовая полость, что обусловлено высокой степенью васкуляризации кровеносными сосудами, особенностями строения и ферментной активности слизистой носа. Введение лекарственных препаратов в носовую полость является безболезненным и может быть использовано в экстренных ситуациях пациентом. Также не требуются особые условия и дополнительный персонал для введения препарата в полость носа. При разработке назальных форм следует учитывать работу системы мукоцилиарного клиренса, природу компонентов препарата, отсутствие раздражающего действия на слизистую носа. Весьма актуальным направлением можно считать использование твердых дисперсий ФГ с улучшенными технологическими и физико-химическими свойствами для разработки таких назальных лекарственных форм как гели, капли, спреи.

В патенте US20010051613A1 (США) «Novel formulations of fexofenadine» предлагаются составы жидкой лекарственной формы с ФГ и различными вспомогательными веществами (соразтворителями), например, полиэтиленгликолем, хитозаном, циклодекстрином. Представленные композиции могут быть использованы в будущем для разработки спреев и капель назальных [21].

Balakrishnan P. и соавт. предложили состав «термообратимого геля назального с ФГ», который

остается жидким при комнатной температуре и превращается в гель при температуре тела (температура полости носа составляет около 34 ° C) [22,23]. Состав включал карбопол (в качестве мукоадгезивного полимера и гелеобразующего агента) и гидроксипропил-β-циклодекстрина в качестве солюбилизирующего агента и усилителя проникновения. Из литературных данных известно, что карбопол может «разрыхлять» плотные соединения в клетках, тем самым усиливая парацеллюлярный транспорт лекарств [24]. Ученые, проведя эксперимент на кроликах, подтвердили, что биодоступность ФГ из разработанного геля была в 11,3 раза выше, чем у водного раствора препарата.

Перспективны также разработки композиции ФГ для лечения офтальмологических заболеваний аллергической природы, таких как аллергический конъюнктивит. Однако стоит отметить, что подобные разработки на сегодняшний день ведутся мало.

Заключение

Фексофенадина гидрохлорид – современный антигистаминный препарат последнего поколения, с определенными физико-химическими особенностями, ограничивающими его широкое использование как АФС в разработке новых лекарственных форм. Данный факт подтверждается ограниченным ассортиментом лекарственных препаратов с фексофенадина гидрохлоридом на фармацевтическом рынке России. В тоже время, активно ведутся исследования по преодолению возникающих технологических трудностей и повышения системной биодоступности препарата. При этом наиболее перспективным направлением можно считать разработку твердых дисперсий с последующей их технологической модификацией. Также актуально создание топических лекарственных форм ФГ, например, назальных или офтальмологических.

Литература

1. Brożek G., Lawson J., Szumilas D. et al. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: four repeated surveys from 1993-2014 // *Respir Med.* 2015; 109(8): 982-990. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.010.
2. Zuberbier T., Lotvall J., Simons S. et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a G.A (2) LEN review // *Allergy.* 2014; 69(10): 1275-1279. doi: 10.1111/all.12470.
3. Baiardini I., Braido F., Brandi S. et al. Allergic diseases and their impact on quality of life // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97(4): 419-428. doi:10.1016/S1081-1206(10)609283
4. Meltzer E. O., Rosario N. A., Van Bever H. et al. Fexofenadine: review of safety, efficacy and unmet needs in children with allergic rhinitis // *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology.* 2021; 17(1):113. doi.org/10.1186/s13223-021-00614-6
5. Horak F., Stübner U. P. Comparative tolerability of second generation antihistamines // *Drug safety.* 1999; 20(5): 385-401. https://doi.org/10.2165/00002018-199920050-00001
6. Малышева М. В., Ненашева Н. М. Обзор новых препаратов для лечения аллергических болезней с позиции персонализированной терапии // *Астма и аллергия.* 2022; 1: 12-20. doi: 10.24412/2308-3190-2022-12697
7. Караулов А. В. Антигистаминные препараты с позиций доказательной медицины: выбор препаратов при сезонном аллергическом

пините // Российский аллергологический журнал. 2013; 2: 43-49.

8. Axelrod D., Bielory L. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of allergic disease: a review // *Journal of asthma and allergy*. 2008; 1: 19-29. doi 10.2147/jaa.s3092

9. Huang C. Z., Jiang Z. H., Wang J. et al. Antibistamine effects and safety of fexofenadine: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC pharmacology & toxicology*. 2019; 20(1): 72. doi 10.1186/s40360-019-0363-1

10. Eedara B. B., Nyavanandi D., Narala S. et al. Improved dissolution rate and intestinal absorption of fexofenadine hydrochloride by the preparation of solid dispersions: in vitro and in situ evaluation // *Pharmaceutics*. 2021; 13(3), 310. doi 10.3390/pharmaceutics13030310

11. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.

12. Полковникова Ю. А., Драчева Н. Н. Разработка состава микро-капсулированной лекарственной формы фексофенадина // *Успехи современного естествознания*. 2014; № 5(2): 122-124.

13. Jain S. P., Mehta D. C., Shah S. P. et al. Melt-in-mouth pellets of fexofenadine hydrochloride using crospovidone as an extrusion-spheronisation aid. // *AAPS PharmSciTech*. 2010; 11(2): 917-923. doi 10.1208/s12249-010-9443-7

14. Yebia S. A., El-Ridi M. S., Tadros M. I. Phenylalanine-free taste-masked orodispersible tablets of fexofenadine hydrochloride: development, in vitro evaluation and in vivo estimation of the drug pharmacokinetics in healthy human volunteers // *Pharmaceutical development and technology*. 2015; 20(5): 528-539. doi 10.3109/10837450.2014.882942

15. Yebia S. A., El-Ridi M. S., Tadros M. I. et al. Enhancement of the Oral Bioavailability of Fexofenadine Hydrochloride via Cremophor® E1-Based Liquisolid Tablets // *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2015; 5(4): 569-581. doi 10.15171/apb.2015.077

16. Sapkal N. P., Kilor V. A., Shewale B. D. et al. Study of the Complexation Behaviour of Fexofenadine with β -Cyclodextrin // *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 2010; 72(3): 318-323. doi 10.4103/0250-474X.70477

17. Wadhwa H. Tasteless, directly compressible, fast-dissolving complexes and pharmaceutical formulations thereof // *US20030170310A1*. 2002.

18. Mandeep Kaur S., Samal S. K., Roy S. et al. Successful oral delivery

of fexofenadine hydrochloride by improving permeability via phospholipid complexation // *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2020; 149: 105338 doi 10.1016/j.ejps.2020.105338

19. Gundogdu E., Alvarez I. G., Karasulu E. Improvement of effect of water-in-oil microemulsion as an oral delivery system for fexofenadine: in vitro and in vivo studies // *International journal of nanomedicine*. 2011; 6: 1631-1640. doi 10.2147/IJN.S22673

20. Хаджиева З. А., Чумакова В. А., Губанова А. Б. Изучение биодоступности гелей фексофенадина в опытах in vitro // *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 1-2: 236.

21. Illum L., P. W. James, Yu-Hui Cheng. Novel formulations of fexofenadine // *US20010051613A1 (CIIA)*. 2001.

22. Türker S., Onur E., Ozer Y. Nasal route and drug delivery systems // *Pharmacy world & science: PWS*. 2004; 26(3): 137-142. doi 10.1023/b-phar.0000026823.82950.fj

23. Balakrishnan P., Park E. K., Song C. K. et al. Carbopol-incorporated thermoreversible gel for intranasal drug delivery // *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2015; 20(3): 4124-4135. doi 10.3390/molecules20034124

24. Zaki N. M., Awad G. A., Mortada N. D. et al. Enhanced bioavailability of metoclopramide HCl by intranasal administration of a mucoadhesive in situ gel with modulated rheological and mucociliary transport properties // *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2007; 32(4-5): 296-307. doi 10.1016/j.ejps.2007.08.006

Особенности взглядов и подходов к ведению вирусных гепатитов во время беременности (часть 2).

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

Features of the course and approaches to the management of viral hepatitis during pregnancy (part 2).

Т.А. Tsapyak, I.L. Kliaritskaia, E.I. Grigorenko, V.V. Krivoy, I.A. Iskova

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

Ключевые слова: вирусный гепатит, гепатотропные вирусы, передача инфекции от матери ребенку, клиническая оценка беременных, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия.

Резюме

Особенности течения и подходов к ведению вирусных гепатитов во время беременности (часть 2).

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

Во всем мире инфекции, вызванные гепатотропными вирусами (вирус гепатита А, В, С, D или Е), ежегодно вызывают 1,34 миллиона смертей, связанных с фульминантными формами острого гепатита, осложнениями цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Каждый из этих пяти вирусов ведет к развитию острого гепатита, но наиболее опасным для беременности является острый гепатит Е, при котором значительно повышен риск материнской смертности и гибели плода. Вспышки этого гепатита имеют отчетливое географическое распространение и обычно обусловлены загрязнением воды. Вирусы гепатита В (HBV), гепатита С (HCV) и вирус гепатита D (HDV) также связаны с хроническими инфекциями и поражают 325 миллионов человек во всем мире, что составляет 96% смертности от вирусных гепатитов. Инфекция, вызванная любым гепатотропным вирусом, в том числе коинфекция, связана со специфическими особенностями и рисками для бере-

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

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 ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», klirga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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

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

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

менных женщин и их потомства.

При лечении вирусного гепатита во время беременности необходимо учитывать состояние здоровья матери и развивающегося ребенка, поскольку иммуносупрессивное состояние и гормональные изменения во время беременности и в послеродовой период могут изменить естественное течение инфекции. Хотя острый вирусный гепатит возникает во время беременности, ведение беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом является более распространенной проблемой. Профилактика передачи инфекции от матери ребенку (ПИМР) имеет первостепенное значение для снижения глобального бремени хронического вирусного гепатита. Для достижения поставленных целей, стратегии профилактики должны социально-экономические проблемы регионов и проблемы местного здравоохранения.

В статье каждый вирус гепатита рассматривается отдельно, чтобы обозначить влияние беременности на естественное течение инфекции и то, как вирусные инфекции влияют на исходы для матери и ребенка. Также подчеркиваются уникальные возможности и препятствия для выявления женщин с этими инфекциями и обеспечения соответствующих вмешательств для защиты младенцев и матерей от осложнений вирусных гепатитов.

Ключевые слова: вирусный гепатит, гепатотропные вирусы, передача инфекции от матери ребенку, клиническая оценка беременных, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия.

Abstract

Features of the course and approaches to the management of viral hepatitis during pregnancy (part 2).

T.A. Tsapyak, I.L. Kiliaritskaia, E.I. Grigorenko, V.V. Krivoy, I.A. Iskova

Worldwide, infections caused by hepatotropic viruses (hepatitis A, B, C, D or E) cause 1.34 million deaths each year associated with fulminant forms of acute hepatitis, complications of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Each of these five viruses leads to the development of acute hepatitis, but the most dangerous for pregnancy is acute hepatitis E, which significantly increases the risk of maternal death and fetal death. Outbreaks of this hepatitis have a distinct geographic distribution and are usually associated with water pollution. Hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) and hepatitis D virus (HDV) viruses are also associated with chronic infections and affect 325 million people worldwide, accounting for 96% of viral hepatitis deaths. Infection with any hepatotropic virus, including coinfection, is associated with specific characteristics and risks for pregnant women and their offspring. When treating viral hepatitis during pregnancy, consideration should be given to the health of the mother and the developing child, as the immunosuppressive state and hormonal changes during pregnancy and the postpartum period can alter the natural course of the infection. Although acute viral hepatitis occurs during pregnancy, the management of chronic viral hepatitis in pregnant women is a more common problem. Prevention of mother-to-child transmission (MTCT) is of paramount importance in reducing the global burden of chronic viral hepatitis. To achieve the set goals, prevention strategies must address the socio-economic problems of the regions and the problems of local health care. The article discusses each hepatitis virus separately to highlight the impact of pregnancy on the natural course of infection and how viral infections affect maternal and child outcomes. The unique opportunities and barriers to identifying women with these infections and providing appropriate interventions to protect infants and mothers from the complications of viral hepatitis are also highlighted.

Key words: viral hepatitis, hepatotropic viruses, mother-to-child transmission, clinical assessment of pregnant women, antiviral therapy, direct antiviral drugs.

Гепатит D (ГД)

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 5% хронических носителей вируса гепатита В (ВГВ) имеют коинфекцию вирусом гепатита D (ВГД), что соответствует примерно 12 миллионам инфицированных ВГД во всем мире [1]. Имеются данные о больших различиях распространенности коинфекции между странами и регионами. Регионами с высокой заболеваемостью считаются Африка, Азия, острова Тихого океана и Ближний Восток [2, 3]. При этом самая высокая распространенность – 60%, зарегистрирована в Монголии [4].

Точная распространенность ВГД у беременных женщин неизвестна, так как в большинстве регионов нет доступа к рутинному тестированию или оно не проводится. Однако, по данным исследования, опубликованном в 2012 г., среди беременных с хронической инфекцией ВГВ распространенность инфекции ВГД достигала 14,7% (16/109) [5].

Мета-анализ [6] показывает, что наличие ВГД у хронического носителя ВГВ имеет худший прогноз, чем моноинфекция ВГВ, и более высокую вероятность прогрессирования до цирроза в течение пяти лет, а гепатоцеллюлярной карциномы в течение

десяти лет. Поскольку ВГD-инфекция увеличивает риск быстрого прогрессирования заболевания печени [7], беременные женщины с ВГD-инфекцией могут с большей вероятностью иметь сопутствующий выраженный фиброз или цирроз, чем пациентки с моноинфекцией ВГВ. Оценка стадии заболевания печени имеет решающее значение при ведении беременности, поскольку цирроз увеличивает риск кесарева сечения, низкой массы тела при рождении и преждевременных родов [8]. При инфицировании ВГD во время беременности вероятность развития фульминантного гепатита составляет 2,27% [9, 10].

ВГD представляет собой неполный одноцепочечный РНК-вирус, рода Deltavirus с восемью известными генотипами (1-8) и уникальной потребностью в коинфекции с ВГВ для его передачи и репликации, чтобы вызвать какое-либо поражение печени [11, 12]. ВГD использует поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) в качестве белка оболочки, который необходим для передачи вируса. Он передается при контакте с зараженной кровью или продуктами крови [11, 13]. Передача инфекции от матери ребенку (ПИМР) ВГD встречается крайне редко. В исследовании 36 детей, рожденных от 22 матерей с инфекцией ВГD, только один был инфицирован ВГВ, и ни у одного из них не было признаков инфекции ВГD [14]. Грудное вскармливание считается безопасным. Профилактика ПИМР аналогична той, что описана для ВГВ, – отказ от инвазивных тестов исследования и мониторинга плода. Вакцина против ВГD отсутствует.

Существует мало лонгитюдных исследований беременных женщин с инфекцией ВГD, и поэтому наши знания о том, имеет ли беременность какие-либо последствия для прогрессирования ВГD-ассоциированного заболевания печени, ограничены. Также, нет опубликованных данных об исходах для плода или младенца у беременных женщин с инфекцией ВГD, но риски, вероятно, аналогичны рискам у женщин с моноинфекцией ВГВ [15].

Диагноз основывается на обнаружении антител к антигену ВГD (A-HDV) в сыворотке, и это исследование необходимо проводить каждому пациенту с положительным результатом на HBsAg [16]. Наличие A-HDV не является признаком активного заболевания и должно сопровождаться анализом крови на РНК ВГD с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) для подтверждения и документирования продолжающейся инфекции [17]. РНК ВГD, а также антитела к ВГD могут исчезать из сыворотки при разрешении инфекции после выздоровления [17, 13]. Нет доказательств того, что уровни РНК HDV коррелируют с каким-либо клиническим маркером активности или стадией заболевания печени [18].

Лечение ВГВ/ВГD-инфекции у небеременных женщин включает нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (ламивудин, тенофовир, энтекавир) и пегилированный альфа-интерферон (PEG-IFN- α). Современной стратегией

противовирусной терапии инфекции ВГD является назначение пегилированного интерферона или буливертида, а также их комбинации. Однако, назначение этих препаратов противопоказано во время беременности [19], так как их применение может вызывать задержку внутриутробного развития [20, 21]. В случае возникновения фульминантной печеночной недостаточности и терминальной стадии заболевания, методом выбора является трансплантация печени с вероятностью пятилетней выживаемости матери после трансплантации более 80% [22], но перинатальная смертность, связанная с этой процедурой, высока [23].

Гепатит С (ГС)

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире: ее оценочная глобальная распространенность составляет 2,5% (177,5 млн. человек), при этом на женщин приходится примерно одна треть случаев заболевания [24, 25]. В отличие от когорты «бэби-бумеров» (родившихся между 1946 и 1964 годами), в которой ВГС чаще встречается у мужчин, текущая эпидемия ВГС среди молодых людей (группа в возрасте 15-24 лет) встречается в равной степени среди мужчин и женщин [26]. Данные эпиднадзора США показывают, что ежегодно в США рождает 29 000 женщин с ВГС-инфекцией [27]. Однако, из-за отсутствия всеобщего скрининга трудно оценить ее истинную распространенность среди беременных. Имеющиеся статистические данные указывают на значительный рост ВГС-инфекции у матерей в США – с 1,8 до 3,4 на 1000 живорождений с 2009 по 2014 год ($p < 0,001$) [28]. Заболеваемость острым ГС при беременности низкая, а развитие фульминантного гепатита С происходит редко.

Вирус гепатита С (ВГС) принадлежит к семейству Flaviviridae и передается через кровь. Это частично двухцепочечный РНК-содержащий вирус, который часто мутирует вследствие изменений структурных белков вирусной оболочки. Существует 7 основных генотипов ВГС с большим количеством различных подтипов. Эти серотипы различаются по распространенности в разных регионах мира [29, 30]. Каждый из основных генотипов может значительно различаться по своим биологическим эффектам, включая скорость репликации и мутации, а также по тяжести повреждений, которые они могут вызывать, и, что особенно важно, по их ответу на доступные в настоящее время методы лечения [31, 32]. Выработка антител против ВГС не формирует стойкого иммунитета против болезни, как при большинстве других инфекций [33, 34].

Для инфекции ВГС, как острой, так и хронической форм, характерно бессимптомное течение в большинстве случаев. Диагноз ВГС ставится на основании наличия РНК ВГС, выявленной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Хроническая

инфекция часто обнаруживается во время скрининга или других исследований у беременных женщин с повышенными трансаминазами. В большой итальянской когорте из 370 анти-ВГС-положительных беременных (72% с вирусемией) повышенный уровень АЛТ наблюдался у 56,4% женщин в первый месяц беременности, снижаясь до 7,4% в конце беременности в последнем триместре, а затем снова увеличивается после родов до 54,5% [35].

Инфекция ВГС, по-видимому, не оказывает прямого влияния на фертильность или эффективность репродуктивных технологий [36, 37], хотя данные в настоящее время ограничены. Однако, некоторые исследования показали снижение реакции на стимуляцию яичников и снижение частоты успешной имплантации и наступления беременности [38]. Кроме того, высока вероятность неблагоприятного акушерского исхода с более высокой частотой развития гестационного диабета (ГД), гестационной гипертензии, преждевременных родов (<37 недель), низкой массой тела плода при рождении и некоторыми врожденными пороками развития [39]. В метаанализе девяти исследований с участием 5218 женщин с ВГС-инфекцией преждевременные роды в этой группе были примерно на 60% более вероятными по сравнению с женщинами без ВГС-инфекции (ОШ 1,62, 95% ДИ 1,48-1,76). Эта связь не зависела от других факторов, обычно связанных с преждевременными родами, таких как возраст, употребление табака и алкоголя [40]. Значительно худшие материнские, акушерские и фетальные исходы также были обнаружены у 342 беременных женщин с ВГС-инфекцией в Египте по сравнению с контрольной группой из 170 неинфицированных беременных женщин. Ни одна из этих женщин не заразилась ВГС в результате употребления наркотиков, что устраняет социально-экономические проблемы или искажающие факторы, связанные с зависимостью. В группе инфицированных ВГС наблюдались повышенные показатели дородового и послеродового кровотечений, ГД, преждевременного разрыва плодных оболочек, госпитализации в отделения интенсивной терапии и материнской смертности [41].

Передача инфекции от матери ребенку (ПИМР) встречается примерно у 3-10% матерей, инфицированных ВГС и является основной причиной хронической ВГС-инфекции у детей [42]. В метаанализе 25 исследований с участием 2017 беременных женщин с вирусемией ВГС без коинфекции ВИЧ и 495 женщин с коинфекцией ВИЧ оценочная частота ПИМР ВГС составила 5,8% (95% ДИ 4,2-7,8%) и 10,8% (95% ДИ 7,6-15,2%), соответственно [43].

Факторы риска для ПИМР включают высокий уровень вирусемии ВГС (> 600 000 МЕ/мл), коинфекцию ВИЧ-ВГС (вероятность увеличивается в четыре раза), длительный разрыв плодных оболочек, инвазивный мониторинг с забором крови плода [42]. В послеродовом периоде риск практически отсутствует, систематический обзор 14 когортных исследований с участием 2971 человека не выявил статисти-

чески значимой связи между грудным вскармливанием и передачей ВГС [44]. Однако, следует учесть, что в случае появления трещин и кровотечений на сосках грудное вскармливание следует временно прекратить.

При последующем наблюдении за детьми, рожденными от матерей с вирусемией ВГС, установлена пассивная передача анти-ВГС от матери к ребенку, причем анти-ВГС может сохраняться до 18-месячного возраста. Эти выводы продемонстрированы в исследовании 29 детей, рожденных от матерей с вирусемией ВГС, у которых после рождения был положительный результат на анти-ВГС, хотя только 10% этих детей оставались анти-ВГС-положительными к возрасту 12-18 месяцев и только 5% были РНК-ВГС-положительными после 12 месяцев [45]. К сожалению, выявление РНК ВГС у младенцев на ранних сроках после рождения не является информативным в отношении ВГС-инфекции, поскольку транзиторная вирусемия может быть выявлена в возрасте от 4 до 6 месяцев [46]. В одном большом европейском когортном исследовании положительная прогностическая ценность РНК ВГС увеличилась с 33% при рождении до 78% в возрасте 9 месяцев, хотя отрицательная прогностическая ценность варьировала от 96% до 99% при рождении и в возрасте 9 месяцев [47]. Поэтому, рекомендуется отложить тестирование на РНК ВГС по крайней мере до 2-месячного возраста, а дети с положительным результатом раннего тестирования должны пройти подтверждающий тест в возрасте 18 или более месяцев [48, 49, 50].

Пренатальное инвазивное тестирование с амниоцентезом не было связано с увеличением частоты передачи ВГС, но данные очень ограничены [51]. Если необходимо инвазивное пренатальное тестирование, эксперты рекомендуют проведение амниоцентеза (избегая контакта с плацентой) вместо взятия проб ворсин хориона и крови плода [52]. Способ родоразрешения также не был связан с риском передачи ВГС, поэтому кесарево сечение следует рассматривать только по акушерским показаниям [44, 53]. Желательно избегать инвазивного мониторинга плода, эпизиотомии и длительного разрыва плодных оболочек, если это возможно без ущерба для безопасных родов. Риск ПИМР увеличивается при разрыве плодных оболочек более 6 часов (скорректированное ОШ 9,3, 95% ДИ 1,5-180) [54]. Надлежащее последующее наблюдение за младенцами, рожденными от матерей с ВГС-инфекцией, имеет решающее значение, но недостаточно полно реализуется. Так, в ретроспективном исследовании популяционной когорты в США, из 1025 детей, рожденных женщинами с инфекцией ВГС в период с 2006 по 2014 год, только 96 (9%) были обследованы на ВГС [55]. Данные о полноте динамического наблюдения за младенцами в других странах/регионах отсутствуют.

В реальной клинической практике существует ряд трудностей профилактики ПИМР ВГС. Для выявления всех беременных женщин с ВГС-инфекцией

Беременность и вирус гепатита С [58].

Материнские риски	• Повышение частоты гестационного сахарного диабета, родовых и послеродовых кровотечений, преждевременного разрыва плодных оболочек. • Вероятность внутрипеченочного холестаза беременных увеличивается в 20 раз.
Риски для плода	• Риск передачи инфекции ~5% у женщин с вирусемией и повышается до ~10% у женщин с коинфекцией ВИЧ. • Повышение частоты внутриутробной гибели плода, преждевременных родов, низкого веса при рождении.
Профилактика ПИМР	• Лечение женщин репродуктивного возраста до зачатия препаратами прямого противовирусного действия. • ТерапияПППД во время беременности для предотвращения передачи инфекции от матери ребенку вероятно, эффективна, но исследования безопасности отсутствуют. • Кесарево сечение не рекомендуется, но следует избегать инвазивного мониторинга во время родов.
Последующее ведение матери	• Матерям с вирусемией ВГС следует предложить противовирусную терапию после завершения грудного вскармливания.
Последующее наблюдение за младенцем	• Тестирование на РНК ВГС в возрасте 12-18 месяцев.
Проблемы реализации профилактики ПИМР	• Всеобщий скрининг беременных лучше, чем скрининг на основе факторов риска, если распространенность анти-ВГС у беременных составляет 0,03% и выше. • Обеспечение последующего наблюдения и тестирования детей, рожденных от матерей с вирусемией ВГС для обеспечения соответствующего лечения после 3 лет (на основе имеющихся исследования безопасности).

требуется всеобщий скрининг [56], однако, такой подход увеличивает финансовые затраты уже внедренного эффективного, универсального скрининга на австралийский антиген [57] и не является общепринятым.

Несмотря на то, что барьеры для лечения остаются, включая доступ к субсидированным лекарствам и отсутствие доступных данных о безопасности препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), однако беременность предоставляет практическую возможность для привлечения женщин к лечению ВГС после родоразрешения. Учитывая возможность примененияПППД для лечения детей, инфицированных ВГС, стратегии эффективного выявления инфицированных матерей и обеспечения надлежащего наблюдения за их детьми требуют неотложного внимания для предотвращения существенных последствий для здоровья.

Ведение женщин с ВГС во время беременности и в послеродовом периоде представлено в таблице 1.

Назначение противовирусной терапии ГС во время беременности в настоящее время не рекомендуется [49]. Тем не менее, понимание безопасности противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) важно, особенно в отношении женщин, которые забеременели во время терапииПППД. В доклинических исследованиях показано, что все одобренные в настоящее время препараты, проникают через плаценту и попадают в грудное молоко, но не было получено доказательств их безопасности для новорожденного [59]. Данные о пациентках, полученные из небольших исследований безопасности [51] применения ледипасвира-софосбувира и незапланированных беременностей во время терапииПППД (софосбувир плюс даклатасвир),

не свидетельствуют об увеличении частоты врожденных осложнений или осложнений у новорожденных [52]. Несмотря на то, что эта практика не одобрена экспертными рекомендациями, рассмотрение и дальнейшее изучение лечения ГС во время беременности с целью сокращения ПИМР и лечения женщин, которые в противном случае могли бы не иметь доступа к терапии ВГС, оправданы [60]. Поскольку лечение ВГС короткое (8-12 недель) и достижение неопределяемой РНК ВГС происходит быстро (обычно в течение 4 недель), противовирусная терапия, начатая в последнем триместре, может достичь обеих желаемых целей. Если все женщины будут иметь доступ к медикаментозному обеспечению лечения ГС после родов и, если противовирусная терапия станет более доступной для детей в возрасте от 3 лет [61], тогда вопросы целесообразности лечения во время беременности могут оказаться неактуальными. Тем не менее, в нынешних условиях, когда противовирусная терапия детей младшего возраста значительно ограничена [62], а каждая женщина не может ее получить [63] до наступления беременности, необходимы дальнейшие исследования по изучению безопасности и эффективности противовирусной терапии ГС во время беременности. Важно отметить, что 60% из 141 женщины, участвовавшей в опросе в США, сообщили о готовности пройти родовую терапиюПППД, если она снижает риск ПИМР [64].

Заключение

Сочетание вирусного гепатита и беременности имеет последствия как для матерей, так и для младенцев. Каждый из вирусов гепатита представляет

собой уникальную проблему при ведении беременности, но существуют возможности предотвращения или уменьшения этих негативных последствий. Различия в национальной политике и различные подходы к выделению ресурсов на тестирование, лечение и профилактику влияют на успех этих мер. Острая инфекция, вызванная вирусами гепатита от А до Е, может возникнуть во время беременности, но наибольшую опасность для матери и плода представляют осложнения острого гепатита, развивающиеся наиболее часто при ВГА и ВГЕ [65]. У беременных с симптоматическим острым ВГА преобладает первичный риск для плода, что обусловлено увеличением частоты преждевременных родов в более поздних триместрах. Острый гепатит Е, напротив, связан со значительной заболеваемостью и смертностью и матери, и плода, особенно если инфекция приобретена во втором или третьем триместре. Профилактика с помощью вакцинации (ВГА и, возможно, в будущем ВГЕ) и улучшение санитарных условий являются ключом к снижению материнской и внутриутробной заболеваемости.

Хронические вирусные инфекции — HBV, HCV и HDV — у беременных связаны с осложнениями беременности и риском ПМР инфекции. В глобальном масштабе хроническая инфекция ВГВ вызывает наибольшую озабоченность из-за большого количества женщин детородного возраста, положительных на HBsAg, а также из-за высокого риска ПМР при отсутствии стратегий профилактики.

Литература

1. Stockdale, A. J. et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 73, 523–532 (2020).
2. World Health Organisation (WHO). Hepatitis D Key facts 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> (accessed September 20, 2020).
3. Stockdale AJ, Krenels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomubangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;73:523–32, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008>
4. Chen, H. Y. et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 66, 381–382 (2018).
5. Mansour W, F-ZF Malick, Sidiya A, Ishagh E, Chekaraou MA, Veillon P, et al. Prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta virus in pregnant women and in patients in Mauritania. *J Med Virol* 2012;84:1186–98, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.23336>.
6. Medhat A, El-Sharkawy MM, Shaaban MM, Makhlouf MM, Ghaneima SE. Acute viral hepatitis in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1993;40:25–31, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(93\)90768-R](http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(93)90768-R).
7. Hughes, S. A., Wedemeyer, H. & Harrison, P. M. Hepatitis delta virus. *Lancet* 378, 73–85 (2011).
8. Hagstrom, H. et al. Outcomes of pregnancy in mothers with cirrhosis: a national population-based cohort study of 1.3 million pregnancies. *Hepatol. Commun.* 2, 1299–1305 (2018).
9. Jaiswal SPB, Jain AK, Naik G, Soni N, Chitnis DS. Viral hepatitis during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72:103–8, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292\(00\)00264-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292(00)00264-2).
10. Medhat A, El-Sharkawy MM, Shaaban MM, Makhlouf MM, Ghaneima SE. Acute viral hepatitis in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1993;40:25–31, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(93\)90768-R](http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(93)90768-R).
11. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (d/anti-d) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997–1003, doi:<http://dx.doi.org/10.1136/gut.18.12.997>
12. Alvarado-Mora, M. V. et al. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *Antivir. Ther.* 18, 541–548 (2013).
13. Manns MP, Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:31–40, doi:<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2009.205>.
14. Sellier, P. O. et al. Hepatitis B virus-hepatitis D virus mother-to-child co-transmission: a retrospective study in a developed country. *Liver Int.* 38, 611–618 (2018).
15. Chilaka, V. N., & Konje, J. C. (2021). Viral Hepatitis in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 256, 287–296.
16. World Health Organisation (WHO). Hepatitis D Key facts 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> (accessed September 20, 2020).
17. Hadziyannis SJ. Review: hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:289–98, doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.1997.tb00424.x>.
18. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:31–40, doi:<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2009.205>.
19. Dusheiko, G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int.* 33, 137–150 (2013).
20. Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:B2–12, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.039>.
21. Dunkelberg JC, Berkley EMF, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol* 2014, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.167>.
22. Hadziyannis SJ. Review: hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:289–98, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.1997.tb00424.x>.
23. Kimmich N, Dutkowski P, Krähenmann F, Müllhaupt B, Zimmermann R, Ochslein-Köble N. Liver transplantation during pregnancy for acute liver failure due to HBV infection: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;2013:1–5, doi:<http://dx.doi.org/10.1155/2013/356560>.
24. Petruzzello, A. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J. Gastroenterol.* 22, 7824–7840 (2016).
25. DeMaria, A. Jr Hearing from the silent epidemic. *Ann. Intern. Med.* 166, 846–847 (2017).
26. Onofrey, S. et al. Hepatitis C virus infection among adolescents and young adults: Massachusetts, 2002–2009. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 60, 537–541 (2011).
27. Ly, K. N. et al. Hepatitis C virus infection among reproductive-aged women and children in the United States, 2006 to 2014. *Ann. Intern. Med.* 166, 775–782 (2017).
28. Patrick SW, Bauer AM, Warren MD, Jones TE, Wester C. Hepatitis C virus infection among women giving birth — Tennessee and United States, 2009–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:470–3, doi:<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6618a3>.
29. WHO. Hepatitis C. Fact sheet no. 164. World health organization media centre. 2018.
30. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, Ali-Hassanzadeh M, Kamali A, Yousefi M, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *VirusDisease* 2020;31, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s13337-020-00592-0>.
31. Raghavani J, Rose R, Sheridan I, Lemey P, Suchard MA, Santantonio T, et al. Exceptional heterogeneity in viral evolutionary dynamics characterises chronic hepatitis C virus infection. *PLoS Pathog* 2016;12, doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1005894>.
32. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000;20.
33. World Health Organization [WHO]. Hepatitis B 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed September 11, 2020).
34. Alberti A, Chemello L, Benvenuto L. Natural history of hepatitis C. *J. Hepatol. Suppl.*, vol. 31. Blackwell Munksgaard; 1999. p. 17–24, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80369-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80369-9).
35. Conte, D. et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 31, 751–755 (2000).
36. Yang, L. et al. Effect of hepatitis C virus infection on the outcomes of in vitro fertilization. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 8, 6230–6235 (2015).
37. Post, J. J. Update on hepatitis C and implications for pregnancy. *Obstet. Med.* 10, 157–160 (2017).
38. Shaw-Jackson, C. et al. In vitro fertilization for women infected by hepatitis C virus: a matched case-control study and a systematic literature review. *J. Assist. Reprod. Genet.* 34, 587–597 (2017).
39. Connell LE, Salihu HM, Salemi JL, August EM, Weldezelasse

- H, Mbab AK. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int* 2011;31:1163–70, doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x
40. Huang, Q. T. et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *J. Viral Hepat.* 22, 1033–1042 (2015).
41. Rezk, M. & Omar, Z. Deleterious impact of maternal hepatitis-C viral infection on maternal and fetal outcome: a 5-year prospective study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 296, 1097–1102 (2017).
42. Le Champion A, Larouche A, Fautoux-Daniel S, Soudeyns H. Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. *Viruses* 2012;4:3531–50, doi: http://dx.doi.org/10.3390/v4123531.
43. Benova, L. et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 59, 765–773 (2014).
44. Cottrell, E. B. et al. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 158, 109–113 (2013).
45. Hillemanns, P. et al. Obstetric risks and vertical transmission of hepatitis C virus infection in pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 79, 543–547 (2000)
46. Bal, A. & Petrova, A. Single clinical practice's report of testing initiation, antibody clearance, and transmission of hepatitis C virus (HCV) in infants of chronically HCV-infected mothers. *Open Forum Infect. Dis.* 3, ofw021 (2016).
47. Polymka, S. et al. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J. Med. Virol.* 78, 305–310 (2006).
48. Wang, C. et al. Protective effect of an improved immunization practice of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and risk factors associated with immunoprophylaxis failure. *Medicine* 95, e4390 (2016).
49. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C (AASLD/IDSA, 2020).
50. Mack, C. L. et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 54, 838–855 (2012)
51. Gagnon, A. et al. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 36, 648–653 (2014)
52. Society for Maternal-Fetal Medicine, Hughes, B. L., Page, C. M. & Kuller, J. A. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 217, B2–B12 (2017).
53. Garcia-Tejedor, A. et al. Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 194, 173–177 (2015)
54. Mast, E. E. et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J. Infect. Dis.* 192, 1880–1889 (2005).
55. Chappell, C. A. et al. Hepatitis C virus screening among children exposed during pregnancy. *Pediatrics* 141, e20173273 (2018).
56. Gross, M. S., Ruth, A. R. & Rasmussen, S. A. Respect women, promote health and reduce stigma: ethical arguments for universal hepatitis C screening in pregnancy. *J. Med. Ethics* 46, 674–677 (2020).
57. US Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA* 322, 349–354 (2019).
58. Terrault, N. A., Levy, M. T., Cheung, K. W., & Jourdain, G. (2020). Viral hepatitis and pregnancy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. doi:10.1038/s41575-020-00361-w
59. Freriksen, J. J. M. et al. Review article: direct-acting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation – implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 50, 738–750 (2019).
60. Григоренко Е.П., Максимова Е.В., Кляйтская И.А. Заболевания печени у беременных // Крымский терапевтический журнал. — 2020. — № 2. — С. 21-31
61. Kushner, T. & Terrault, N. A. Hepatitis C in pregnancy: a unique opportunity to improve the hepatitis C cascade of care. *Hepatol. Commun.* 3, 20–28 (2019)
62. El-Sayed, M. H. & Indolfi, G. Hepatitis C virus treatment in children: a challenge for hepatitis C virus elimination. *Semin. Liver Dis.* 40, 213–224 (2020)
63. Indolfi, G. et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 4, 477–487 (2019).
64. Dabl, E. H. et al. Leaving no one behind: towards equitable global elimination of hepatitis C. *J. Glob. Health* 10, 010308 (2020).
65. Kushner, T. et al. Evaluating women's preferences for hepatitis C treatment during pregnancy. *Hepatol. Commun.* 2, 1306–1310 (2018).

Внутричерепная венозная гипертензия и её последствия в клинике внутренних болезней

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

Intracranial venous hypertension and its consequences in the clinic of internal diseases

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

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

Ключевые слова: внутричерепная гипертензия, отёк-набухание головного мозга, соматическая патология

Резюме.

Внутричерепная венозная гипертензия и её последствия в клинике внутренних болезней

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

Внутричерепная венозная гипертензия, отёк и набухание головного мозга, изучаются невропатологами, нейрохирургами, реаниматологами, врачам же терапевтам, врачам общей семейной практики эта патология мало известна, однако она возникает и при большой группе соматических заболеваний, таких как хроническая сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, субтотальная пневмония, пневмоторакс и пневмоплеврит, особенно с подкожной эмфиземой, перикардите, токсикозе беременных, нефротическом синдроме, опухолях средостения, легкого. Отёк и набухание головного мозга является осложнением инсультов, шока различного генеза, астматического состояния, печеночной и почечной недостаточности. В целом, развитие прекомы, комы обусловлено отёком и набуханием головного мозга. Клиническая симптоматика внутричерепной венозной гипертензии многообразна, включает в себя большой перечень краниографических симптомов, таких как головная боль, шум в ушах, зрительные нарушения, снижение памяти и когнитивные нарушения. Выявляют изменение глазного дна, принимают в расчет данные МРТ головного мозга. Внутричерепная венозная гипертензия предопределяет развитие энцефалопатии, нарушение гематоэнцефалического барьера, разрывы вен и кровоизлияния в мозг. При определенной совокупности патофизиологических обстоятельств венозной гипертензии, она трансфор-

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

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

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

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

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

мируется в отёк-набухание головного мозга, противодействовать чему позволяет определенный перечень лекарственных средств.

Ключевые слова: внутричерепная гипертензия, отёк-набухание головного мозга, соматическая патология.

Abstract.

Intracranial venous hypertension and its consequences in the clinic of internal diseases

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

Intracranial venous hypertension, edema and swelling of the brain are studied by neuropathologists, neurosurgeons, resuscitators, for general practitioners, general family practitioners, this pathology is little known, but it also occurs in a large group of somatic diseases, such as chronic heart failure, pulmonary embolism, subtotal pneumonia, pneumothorax and pneumopleurisy, especially with subcutaneous emphysema, pericarditis, toxicosis of pregnant women, nephrotic syndrome, tumors of the mediastinum, lung. Edema and swelling of the brain is a complication of strokes, shock of various origins, asthma, liver and kidney failure. In general, the development of precoma, coma is due to edema and swelling of the brain. The clinical symptoms of intracranial venous hypertension are diverse and include a large list of craniographic symptoms such as headache, tinnitus, visual disturbances, memory loss, and cognitive impairment. A change in the fundus is detected, brain MRI data are taken into account. Intracranial venous hypertension predetermines the development of encephalopathy, violation of the blood-brain barrier, ruptured veins and cerebral hemorrhages. With a certain set of pathophysiological circumstances of venous hypertension, it transforms into edema-swelling of the brain, which can be counteracted by a certain list of drugs.

Key words: intracranial hypertension, cerebral edema-swelling, somatic pathology.

Со времен Н.И. Пирогова, то разгорается, то угасает научный интерес к проблеме внутричерепной венозной гипертензии, отеку и набуханию головного мозга. Отёк и набухание головного мозга являются краеугольным камнем в нейрохирургии, неврологии, реаниматологии. Больные отёком и набуханием головного мозга, как правило, «коматозные», реанимационные больные. Но, ограничивается ли данная патология лишь рамками вышеуказанных разделов медицины? Учение об отеке и набухании головного мозга и предшествующим им внутричерепной венозной гипертензии интенсивно развивалось в Советском Союзе, но не вернуться к нему вновь, значит пренебречь знаниями о танатогенезе при большом перечне заболеваний и не упредить его.

Под отёком головного мозга понимают накопление межклеточной (свободной) воды, под набуханием – накопление внутриклеточной и связанной внеклеточной воды [1]. По МКБ-10: G 93.6 – Отёк мозга, Р 11.0. – Отёк мозга, вследствие родовой травмы, S 061 – Травматический отёк мозга. Отёк – набухание головного мозга – это увеличение его объема в замкнутом пространстве черепа, его дислокация и смещение: аксиальное смещение мозгового ствола, височных долей в отверстие намета мозжечка, миндалина которого перемещаются в затылочные отверстие, охватывая задне-боковые отделы продолговатого мозга, иногда и верхний шейный отдел спинного мозга, а также происходит смещение полушарий головного мозга, вклинение поясной извилины под край серпа большого мозга, нарушение кровообращения в жизненно важных отделах

мозга и их гибель. При аксиальном смещении ствола мозга часто развиваются кровоизлияния в мосту головного мозга и среднем мозге, что является причиной смерти [2]. В работе [3] указывается, что при повышении внутрисосудистого давления в головном мозге происходит быстрая фильтрация воды из крови в тканевые щели, где вода задерживается и переходит в цитоплазму клеток, что свидетельствует о переходе собственно отёка мозга в его набухание. При экспериментах на кроликах с компрессией мозга на открытом черепе [1] было установлено, что в стадии компенсации внутричерепной гипертензии наблюдаются начальные явления отёка и набухания, с преобладанием набухания в стволово-диэнцефальной области. При субкомпенсации отёк и набухание наблюдаются со стороны компрессии, а на отдаленных участках от места компрессии – отёк. При декомпенсации – набухание нарастает, отёк уменьшается. В терминальную стадию нарастает отёк и набухание в белом веществе головного мозга, но преимущественно отёк, а в стволово-диэнцефальной области – набухание. Острое пролабирование головного мозга в большое затылочное отверстие во время оперативного вмешательства на нём происходит за счёт перетекание свободной жидкости из межклеточных пространств и развития набухания.

По этиологии выделяют опухолевой, травматический, послеоперационный, токсический, воспалительный, ишемический и другие виды отека – набухания головного мозга.

Основные патогенетические варианты отека-набухания мозга: вазогенный (сосудистый), цитоток-

сический, гидростатический и осмотический.

Вазогенный отек мозга, связанный с частотой гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) и повышением его проницаемости для компонентов плазмы крови, прежде всего ионов натрия и белка [28, 29].

Цитотоксический отек мозга вызывает перераспределение воды из межклеточного во внутриклеточное пространство ткани мозга с сохранностью проницаемости ГЭБ для белка. Первичный фактор развития цитотоксического отека – снижение поступления кислорода, переход на анаэробный путь, нарушение работы ионных насосов, избыточное поступление в клетки мозга ионов натрия и воды. Если токсический цитологический отек не купировался в течение 6-8 часов, он трансформируется в вазогенный [30].

Установлено, что при вазогенном отеке обычно больше обнаруживается белое вещество, а при цитотоксическом отеке повреждается серое вещество головного мозга.

Гидростатический отек возникает при блокаде путей оттока ликвора и обнаруживается в 2-х случаях: арезорбтивный, связанный с нарушением всасывания ликвора в пахионовых грануляциях венозных синусов черепа; окклюзионный – развивающийся при заболеваниях на пути ликвора в желудочковой системе.

Осмотический отек возникает при нарушении осмотических градиентов внутриклеточного и внутрисосудистого секторов при неповрежденном ГЭБ [27].

Уровень внутричерепного давления обеспечивается за счёт единой системы, включающей в себя оболочки головного мозга, сосудистое русло, спинномозговую жидкость желудочков мозга, подпаутинное пространство. Средний уровень внутритканевого давления на глубине 1,5-2 см ткани мозга составляет 3,5 мм рт.ст. [4]. Однако, в связи с тем, что при измерении венозного давления и давления спинномозговой жидкости используют водный манометр, необходимо вспомнить, что 1 мм Hg равен 13,59506049... мм H₂O, округлим же эту цифру до 13,6 мм H₂O.

Артериальное кровоснабжение мозга осуществляется по 2 сонным и 2 позвоночным артериям, образующих основание мозга – Виллизиев круг, а венозный отток осуществляется по поверхностным и глубоким венам мозга, открывающихся в синусы твердой мозговой оболочки, которые расположены между плотными листками твердой мозговой оболочки, далее отток осуществляется во внутренние и наружные яремные вены лица, далее через паракраниальные венозные сплетения яремные вены шеи [5], а также отток осуществляется по венозным сплетениям позвоночника; двустороннее выключение кровотока по яремным венам не всегда вызывает интракраниальный венозный застой. Среднее цереброваскулярное давление в главных артериях головного мозга – сонных, позвоночных, составляет 90 мм Hg, тогда как в яремных венах оно уже равно

3 мм Hg [7]. При перерасчете уровня давления в мм H₂O, получится, что в артериях оно равно 1224 мм H₂O, в ткани головного мозга – 47,6 мм H₂O, в яремных венах – 40,8 мм H₂O. Давление спинномозговой жидкости в горизонтальном положении в норме, согласно [8] равно 100-200 мм H₂O. Центральное венозное давление, измеряемое в подключичной вене, в норме не превышает 60 мм H₂O.

Любое нарушение мозгового кровообращения, в артериях или венах, приводит к повышению внутричерепного давления, недостаточности мозгового кровообращения, постишемическому отеку мозга [10]. Существует местная автономная ауторегуляция мозгового кровотока, которая реализуется в достаточно жестких рамках уровней систолического и диастолического давлений, соответственно до 150-160 мм Hg и 50-60 мм Hg, выход же за пределы данных параметров как в сторону его повышения, так и понижения, приводит к срыву ауторегуляции и развитию внутричерепной гипертензии [9]. Повышение системного венозного давления в большей степени предопределяет внутричерепную гипертензию, нежели артериальная гипертензия. Для оценки уровня венозного давления более доступно определять его в локтевой вене, нежели в подключичной, где в норме, у детей и взрослых оно составляет 60-80 мм H₂O, с колебаниями до 50 мм H₂O; при этом рассматривается как вариант нормы конституционная венозная гипертония – 110-120 мм H₂O; при неврогенной венозной гипертонии – 130-180 мм H₂O; повышение же венозного давления при правожелудочковой недостаточности может достигать 400 мм H₂O [11].

К ведущим патогенетическим механизмам, вызывающих развитие внутричерепной гипертензии, отёк и набухание головного мозга, относят гипоксии любой этиологии – циркуляторную, гипоксическую, гемическую. В свою очередь регионарную гипоксию вызывают: черепно-мозговые травмы, объёмные образования головного мозга и его оболочек, воспаление и сосудистые поражения. Системная гипоксия обусловлена шоком, заболеваниями органов дыхания, кровообращения, нарушениями обмена веществ, например, при печеночной, почечной недостаточности, нарушениях водно-электролитного равновесия.

Классификация внутричерепной венозной гипертензии [6], с дополнениями.

Этиологические факторы венозной гипертензии.

- Неврозы и неврозоподобные состояния
- Первичные сосудистые заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия)
- Гипертензивный криз следует рассматривать как прединсультное состояние. При инфаркте мозга в 30% случаев непосредственной причиной смерти выступает отёк – набухание головного мозга и ущемление ствола мозга. При кровоизлияниях в

головной мозг, по типу геморрагического пропитывания или гематомы, непосредственной причиной смерти в 55% случаев являются вклинение ствола мозга и вторичное кровоизлияние в стволе [5].

- Закрытые черепно-мозговые травмы.
- Инфекционно-токсические поражения головного мозга, включая новую коронавирусную инфекцию Covid-19, при которой в головном мозге развивается васкулит, тромбоз, участки разрежения нейроглии с выраженным отёком его оболочек [12].

- Гиперинсоляция.
- Эндокринные заболевания.
- Заболевания позвоночника.
- Прочие церебральные и соматические заболевания.

- Церебральные и венозные нарушения застойного гипоксического характера при механическом затруднении венозного оттока из полости черепа.

- Тяжелые черепно-мозговые травмы с повреждениями синусов, интракраниальными гематомами.

- Мозговые инсульты.
- Опухоли головного мозга и его оболочек, эндостозы.

- Паразитарные поражения головного мозга.
- Мальформация мозговых сосудов.
- Недоразвитие или уменьшение сети диплоических вен и эмиссария (кранеостеноз) и др.

- Тромбозы вен и синусов твердой мозговой оболочки и другая интракраниальная патология.

- Энцефалит
- Менингит
- Церебральные венозные нарушения при поражении магистральных экстракраниальных путей венозного оттока.

- Странгуляционные поражения, асфиксии.
- Травматическая компрессия грудной клетки и живота.

- Опухоли средостения и сдавление магистральных вен грудной клетки.

- Окклюзии верхней полой вены.
- Опухоли шеи, зоб со сдавлением яремных вен.
- Шейный остеохондроз с грыжей межпозвоночных дисков и остеофитов со сдавлением венозных позвоночных сплетений.

- Центральные венозные нарушения при патологии сердца, лёгких, почек, печени, желудочно-кишечного тракта.

Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Острая, подострая правожелудочковая недостаточность при:

- а) тромбоэмболии и тромбозе лёгочной артерии;
- б) инфаркте миокарда;
- в) гемоперикарде при расслаивающейся аневризме аорты;
- г) экссудативном перикардите;
- д) недостаточности трикуспидального клапана при его бактериальном поражении;
- е) астматическом состоянии;

- ё) пневмотораксе, пневмоплеврите, особенно с подкожной эмфиземой;

- ж) напряжённом плевральном выпоте;

- з) массивной пневмонии и острым респираторным дистресс-синдромом;

- и) после пульмонэктомии.

Хроническая правожелудочковая недостаточность при:

- а) постинфарктном кардиосклерозе;

- б) дилатационной кардиомиопатии;

- в) фибрилляции и трепетании предсердий;

- г) констриктивном перикардите;

- д) лёгочной гипертензии;

- е) хроническом лёгочном сердце при хронических специфических и неспецифических заболеваниях лёгких;

- ж) врожденных пороках сердца.

Нарушение внешнего дыхания при:

- а) значительном ожирении;

- б) деформации грудной клетки;

- в) плевральных сращениях.

Отёчный синдром при:

- а) токсикозе беременных;

- б) нефротическом синдроме;

- в) синдроме мальабсорбции;

- г) синдроме портальной гипертензии.

Клинические синдромы:

- Астеновегетативный;

- Ангиодистонический;

- Психопатологический;

- Псевдотуморозный;

- Микроочаговый;

- Беттолипсия;

- Инсультобразный.

Характер течения венозной патологии головного мозга:

- Острый

- Подострый

- Хронический

- Ремиттирующий

Стадии развития мозговой дисциркуляции:

- а) латентная (доклиническая);

- б) церебрально-венозная дистония;

- в) венозная энцефалопатия.

Степени тяжести венозной мозговой патологии:

- Легкая

- Среднетяжелая

- Тяжелая

Фазы течения

- компенсация

- субкомпенсация

- декомпенсация.

Целесообразно подчеркнуть те заболевания, при которых развивается острая внутричерепная венозная гипертензия с высокой долей вероятности трансформации в отёк – набухание головного мозга. Соответственно, это будет характерно для острой сердечно-сосудистой недостаточности, инсульта, закрытой черепно-мозговой травмы, инфекционно-токсическом поражении головного мозга, энцефалита, менингита, декомпенсации сахарного диабета, странгуляционных поражениях, молниеносной (≤ 15 минут) и острой (до 24 часов) тромбоэмболии ветвей легочной артерии, инфаркте миокарда, астматического статуса, массивной пневмонии и остром респираторном дистресс-синдроме, пневмотораксе, пневмоплеврите, особенно с подкожной эмфиземе, токсикозе беременных. Хроническая внутричерепная гипертензия характерна для опухоли головного мозга и его оболочек, эндостозах, мальформации сосудов, паразитарных поражениях мозга, хронической сердечной недостаточности, внемозговых онкологических заболеваниях паренхиматозных органов, где первопричина развития внутричерепной венозной гипертензии представляется как нарушение лимфообращения, являющегося составной частью гемодинамики в целом и других длительно существующих заболеваний. Для развития декомпенсации внутричерепной венозной гипертензии, соответственно, переходящей в отёк-набухание головного мозга, необходимо лишь усиление внутричерепной гипертензии под действием дополнительного фактора, как то массивная инфузионная терапия, либо усугубление заболевания или сочетания патологии, обуславливающих хроническую венозную гипертензию.

Клиническая картина внутричерепной гипертензии, отёка – набухания головного мозга. Краниографические симптомы внутричерепной гипертензии: тупая головная боль, распирающая головная боль, шум в ушах, в голове, «гудение проводов», «гудка паровоза», «шум леса», «переливание чего-то», головокружение, зевота, тошнота, рвота, зрительные нарушения, которые, как правило, наблюдаются после пробуждения, снижение памяти на текущие события, нарушение сна – сонливость, бессонница, кошмарные сновидения, симптом «тугого воротника». Цианотичность губ, щек, ушей, кончика языка, пастозность лица и отёчность нижних век, особенно утром, мешки под глазами, синюшность вокруг глаз, болезненность при надавливании на глазные яблоки, положительный симптом Бехтерева (grimace и зажмуривание при поколачивании по скуловой дуге на стороне очага), гиперестезия, гиперпатия (болезненное восприятие резких раздражителей с потерей чувства точной локализации) в ответ на болевое раздражение в области иннервации тройничного нерва. Помрачение, утрата сознания, состояние выключения, снижение сознания, когнитивные нарушения, наличие патологической психической продукции – нарушение

восприятия окружающего мира, дезориентированность, бредообразование, неадекватное поведение, появление нерезко выраженных очаговых симптомов, нарушение чувствительности, парезы конечностей, которые носят преходящий характер. Разрывы внутричерепных вен обуславливают внезапное нарушение сознания, гемиплегию, гемигипестезию, поражение черепных нервов, при этом наблюдается ригидность затылочных мышц, положительный симптом «верхний Брудзинский» [13, 14, 15].

Инструментальная диагностика.

Офтальмоскопия: выявление застойного соска зрительных нервов, чаще наблюдается исчезновение пульсации вен сетчатки [16], выявление повышения спинномозгового давления, которое в норме составляет 100-200 мм H_2O и подвержено пульсовым колебаниям, изменениям при дыхании, положения тела [17].

МРТ головного мозга: выявления синдрома «пустого турецкого седла» формирование которого происходит при «доброкачественной» внутричерепной гипертензии в сроки не менее 2-х лет существования [18].

Клиническая картина отёка – набухания головного мозга, которые в свою очередь является результатом патофизиологических эффектов – осмотического, рефлекторного, гемо-ликворо-динамического [19], определяется интенсивностью нарастания отёка-набухания головного мозга. Так, при позднем токсикозе беременных развивается преэклампсия, характеризующаяся апатией, сонливостью, дезориентацией, оглушенностью сознания, появлением менингеальных знаков, развитием эклампсии характеризуется потерей сознания, судорогами, комой [20]. Постепенное развитие отёка-набухания головного мозга наблюдается при онкопатологии [21], быстрое развитие отёка и набухания наблюдается при гипогликемии. В конечном итоге, при смещении и ущемлении ствола мозга, развиваются преагония, агония, клиническая смерть. В преагонии, которая может наблюдаться от нескольких часов или суток, происходит снижение АД до 60 мм рт. ст., тахикардия, заторможенность или кома, побледнение или цианоз кожных покровов. В дальнейшем усугубляются нарушения гемодинамики и дыхания с последующей их остановкой [22]. Резко выраженный отек головного мозга в условиях искусственной вентиляции легких может привести к остановке кровотока в головном мозге и некролизации его – изолированной смерти головного мозга (Respiration brain, Hirntod, Respirator-Hirntod – Syndrom) [2].

Прижизненная диагностика отёка-набухания головного мозга включает в себя электроэнцефалографию, МРТ головного мозга, выявлении изменений на глазном дне, применение метода отдельной импедансометрии. Раздельная импедансометрия позволяет ответить на вопрос – преобладает ли

отёк головного мозга или его набухание. При преобладании набухания головного мозга диуретики противопоказаны, тогда как они показаны при преобладании отёка [23, 24].

Лечение отёка головного мозга предусматривает применение кислорода, смеси мочевины с маннитолом, фуросемида, медицинского глицерина, 40% раствора глюкозы, раствора Mg_2SO_4 [19], при отёке-набухании головного мозга используют дексаметазон, из расчета 0,2-0,4 мг (кг/сут), гепарин 200-300 ед (кг/сут), аскорбиновую кислоту -6-8 мг (кг/сут), витамин В₆, венорутон, сульфокамфокаин, эуфиллин, при прогрессирующей гипотонии адреналин.

Для лечения внутричерепной венозной гипертензии, помимо лечения основного заболевания, используют: дигидроэрготомин, фуросемид, верошпирон и другие диуретики, анаприлин, антигистаминные средства 1 поколения, дексаметазон, амилон, спазмолитики, пентоксифиллин [6, 25].

Для лечения бактериальных менингитов используют эмпирическую антибактериальную терапию с использованием цефалоспоринов III и IV поколений, гликопептидов, карбапенемов, оксазолидинонов [27].

Доминирующей патологией в клинике внутренних болезней является хроническая сердечная недостаточность, осложняющая течение большого перечня заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Современные схемы лечения сводятся к применению ингибиторов сакубитрила и блокаторов рецепторов ангиотензина, ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, β-блокаторов, с использованием верицигуата – стимулятора растворимой гуанилатциклазы, что существенно отдаляет развитие резистентной к лечению сердечной недостаточности [26], а значит развитие внутричерепной гипертензии.

Таким образом, внутричерепная венозная гипертензия, отёк-набухание головного мозга развивается не только при патологии головного мозга, но и при большом перечне соматических заболеваний. Особенно ярко проявляется данная проблема при стечении патологических состояний.

Литература

1. Ромаданов А.Г., Сергиенко Т.М. Отёк и набухание мозга как нейрохирургическая проблема // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. - 1987. №4, с.3-9.
2. Патологическая анатомия. Национальное руководство. Издательство ГЭОТАР-Медиа. П. 2014. С.1078-1079.
3. Мchedlishvili Г.П., Николайшвили А.С., Птукис М.А. Транскапиллярная фильтрация воды при повышении внутрисосудистого давления как фактор развития отёка мозга // Журнал вопросы нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко. - 1978, №4, с.15-19.
4. Пальцев Е.П. О распределении давления в полости черепа // Биофизика. -1983. Том XXVIII, выпуск 3. С.489-494.
5. Колтовер А.Н., Верещин Н.В., Людковская И.Г., Морзунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения. М. «Медицина», 1975. 254 с.
6. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. М. «Медицина». 1989. 224 с.
7. Пастор Э. Внутричерепное кровообращение и внутричерепное давление // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 1977, №3, с.57-61.
8. Бабкин П.С., Безхмельницкая И.А., Попов Н.П., Власов К.Г., Адерихина Е.П., Савиных В.Я. Современные диагностические критерии внутричерепного гипертензивного синдрома. Материалы 2-го съезда нейрохирургов. М. 1976. С.78-79.
9. Ганушкина И.В., Шафранова В.П., Рясина Т.В. Некоторые закономерности срыва ауторегуляции мозгового кровотока. Материалы 2-го съезда нейрохирургов. М. 1976. С.71-76.
10. Мchedlishvili Г.П., Сихарулидзе Н.В., Птукис М.А., Янушевский С. Венозное давление в мозге, его связь с системным венозным давлением и развитием отёка мозга // Бюлл. Экспер. биологии и медицины. 1980. №7. Том LXXX. С.14-16.
11. Кандарян К.А. Изменения периферических вен и венозного давления при болезни Эбштейна // в кн. Вопросы патологии кровообращения. 1966, М. с. 395-399.
12. Рыбакова М.Г., Карев В.Е., Кузнецова И.А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления. // Архив патологии, 2020, №5, Том 82, с-5-15.
13. Боголепов Н.К. Церебральные кризы и инсульт. М., Медицина. 1971, 125 с.
14. Бабкин П.С., Попов Н.П., Власов К.Ф., Адерихина Е.П., Савиных В.П. Современные диагностические критерии внутричерепного гипертензивного синдрома // 2-й всесоюзный съезд нейрохирургов. М. 1976, с.78-79.
15. Розумовская-Молукало А.П., Спиридонова М.В. Психические нарушения при нейрохирургической патологии и их сопоставление с изменениями регионарного мозгового кровотока и реактивности мозговых сосудов // 2-й всесоюзный съезд нейрохирургов. М. 1976. С.139-143.
16. Голенков А.К. Предзастойная диагностика внутричерепной гипертензии у детей // Офтальмологический журнал. 1985. №6. С.333-335.
17. Бахта В.А., Матвеев А.С. Динамика внутримозгового давления при применении глицерина // 2-й всесоюзный съезд нейрохирургов. М. 1976. С.81-82.
18. Деев А.С., Гусев В.А., Абрамов Н.П., Жданов В.А. Синдром пустого турецкого седла при доброкачественной гипертензии // Сов.мед. 1988. №9. С.93-96.
19. Вирозуб И.А., Бараненко А.Б. Внутричерепное давление и «дегидратационная» терапия. // 2-й всесоюзный съезд нейрохирургов. М. 1976. С.85-87.
20. Деев А.С. Неврологические проявления церебрального отека при позднем токсикозе беременных // Акушерство и гинекология. 1988. №6. С.58-59.
21. Каплан С.П. Отёк мозга как первое клиническое проявление рака внутренних органов у лиц пожилого возраста // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.П.Корсакова. 1979. Том LXXIX. Вып.1. с.46-47.
22. Мисюк Н.С. О терминальных состояниях при смещении и ущемлении ствола // В кн. «Терминальные состояния при поражениях головного мозга». Минск. 1967. 64 с.
23. Сергиенко Т.М., Бродская И.А., Копьев О.В., Спасиченко П.В., Верхоглядова Ю.П., Солодаренко А.Г. Дифференциальная диагностика и лечение отёка и набухания головного мозга // Журнал вопросы нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко. М.Мед. 1990. №4. С.6-8.
24. Новикова Р.П., Черный В.П., Городник Г.А. Диагностика и дифференцированная терапия отёка и набухания головного мозга у больных находящихся в критическом состоянии // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.П.Корсакова. 1990. Т.90. №10. С.105-108.
25. Айдаргалиева Н.Е., Парашидзе М.А., Мареев В.Ю., Суворов Ю.П., Каплан М.А., Лобова Н.М. Водные пространства у больных с хронической сердечной недостаточностью, рефрактерным отёчным синдромом // Тер.архив.1987. том LIX. №9. С.78-81.
26. Крючкова О.Н., Цикова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Костюкова Е.А., Жукова Н.В. Европейский кардиологический конгресс 2021 г., результаты основных исследований, новые клинические рекомендации // Крымский терапевтический журнал, 2021, №3. С.17-21.
27. Мартынов В.А., Жданович А.Г., Карасева Е.А., Азеева К.А., Хасанова А.А. Отек-набухание головного мозга: тактика ведения больных // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение – 2018 – Т. 7. № 1.- С. 124-131.
28. Стожков Ю.А., Курляндский Д.Б., Герзанич В. и др. Механизмы астроцитарно-опосредованного отека головного мозга. Нейрохим Рез. 2015 г.; 40: 317-28.
29. Баско Д., Блау Б., Пизани Ф. и др. AQP4-зависимый транспорт воды играет функциональную роль в адаптации скелетных мышц, вызванной физической нагрузкой. ПЛОС Один. 2013; 8: e58712.
30. Трейн А.С., Рангроу Т.В., Недеффард М. Тонущие звезды: переоценка роли астроцитов в отеке головного мозга. Тренды Нейроси. 2014; 37: 620-8.

Аортальная недостаточность, современные стратегии диагностики и лечения

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

Aortic insufficiency, modern diagnostic and treatment strategies

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

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

Ключевые слова: аортальная недостаточность, диагностика, лечение

Резюме

Аортальная недостаточность, современные стратегии диагностики и лечения

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

Аортальная недостаточность является одним из наиболее распространенных клапанных поражений. Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов и Российским кардиологическим обществом предложен для обсуждения проект клинических рекомендаций, посвященный современным стратегиям диагностики и лечения аортальной недостаточности. Аортальная недостаточность может формироваться под влиянием нескольких причин, основными из которых являются поражение клапана вследствие атеросклероза или инфекционного эндокардита, врожденные аномалии, расщепление восходящего отдела аорты.

При хронической аортальной недостаточности наблюдается постепенная и скрытая дилатация левого желудочка с длительным бессимптомным периодом клапанного поражения. У пациентов с остро возникшей аортальной недостаточностью левый желудочек не способен быстро адаптироваться к перегрузке объемом, что приводит к уменьшению ударного объема и развитию компен-

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 Института «Медицинская академия 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 Института «Медицинская академия 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 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Турна Эльвиза 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 Института «Медицинская академия 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 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Жукова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: natalizhukova3@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

саторной тахикардии. В результате чего резко увеличивается потребность миокарда в кислороде, которая провоцирует развитие ишемии миокарда и может явиться причиной внезапной смерти. На основании оценки структурных, полуколичественных, количественных и качественных эхокардиографических параметров выделяют легкую, умеренную и тяжелую аортальную недостаточность.

При определении стратегии лечения пациента важную роль играет причина и степень тяжести порока, наличие и выраженность симптомов, ожидаемая продолжительность жизни больного. Основными вариантами лечения являются «открытое» протезирование с использованием механического или биологического протеза, «открытая» клапаносохраняющая реконструкция и транскатетерное вмешательство. Стратегия консервативного лечения выбирается у пациентов с тяжелой аортальной недостаточностью, когда ожидаемая продолжительность жизни менее года или ожидаемый риск неблагоприятного исхода хирургической операции высокий. В консервативном лечении преследуются цели лечения сердечной недостаточности и артериальной гипертензии в соответствии с действующими клиническими протоколами. После протезирования аортального клапана с использованием механического протеза рекомендуется длительное использование варфарина. После протезирования с использованием биологического протеза в течение трех месяцев используется варфарин или ацетилсалициловая кислота.

Ключевые слова: аортальная недостаточность, диагностика, лечение

Abstract

Aortic insufficiency, modern diagnostic and treatment strategies

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

Aortic insufficiency is one of the most common valvular lesions. The Association of Cardiovascular Surgeons and the Russian Society of Cardiology have proposed for discussion a draft of clinical recommendations on modern strategies for the diagnosis and treatment of aortic insufficiency. Aortic insufficiency can be formed under the influence of several causes, the main of which are valve damage due to atherosclerosis or infectious endocarditis, congenital anomalies, dissection of the ascending aorta.

In chronic aortic insufficiency, there is a gradual and latent dilation of the left ventricle with a long asymptomatic period of valvular lesion. In patients with acute aortic insufficiency, the left ventricle is not able to quickly adapt to volume overload, which leads to a decrease in shock volume and the development of compensatory tachycardia. As a result, the myocardial oxygen demand sharply increases, which provokes the development of myocardial ischemia and can cause sudden death. Based on the assessment of structural, semi-quantitative, quantitative and qualitative echocardiographic parameters, mild, moderate and severe aortic insufficiency is distinguished.

When determining the patient's treatment strategy, the cause and severity of the defect, the presence and severity of symptoms, and the life expectancy of the patient play an important role. The main treatment options are «open» prosthetics using a mechanical or biological prosthesis, «open» valve-preserving reconstruction and transcatheter intervention. The strategy of conservative treatment is chosen in patients with severe aortic insufficiency when the life expectancy is less than a year or the expected risk of an unfavorable outcome of surgery is high. Conservative treatment aims to treat heart failure and hypertension in accordance with current clinical protocols. After prosthetics of the aortic valve using a mechanical prosthesis, long-term use of warfarin is recommended. After prosthetics using a biological prosthesis, warfarin or acetylsalicylic acid is used for three months.

Keywords: aortic insufficiency, diagnosis, treatment

Аортальная недостаточность (АН) является одним из наиболее распространенных клапанных поражений. Распространенность аортальной недостаточности увеличивается с возрастом пациентов, встречаемость заболевания может достигать 20% [1]. Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов и Российским кардиологическим обществом предложен для обсуждения и последующего утверждения проект клинических рекомендаций, посвященный современным стратегиям диагностики и лечения аортальной недостаточности [2].

Аортальная недостаточность может формироваться под влиянием нескольких причин.

Запирательная функция аортального клапана может изменяться в результате атеросклеротического поражения створок клапана, а также в результате разрушения створок клапана при инфекционном эндокардите. Вероятными этиологическими факторами являются различные врожденные аномалии, например, двустворчатый аортальный клапан. Также, нередко аортальная недостаточность формируется в результате ревматического поражения, расслоения восходящего отдела аорты, у больных с дисплазией соединительной ткани. Более редкими причинами являются анкилозирующий спондилит, сифилитический аортит, ревматоидный артрит, гигантоклеточный аортит, дефект межжелудочковой

перегородки с пролапсом аортального клапана, опухоли и травмы аортального клапана [3, 4].

В зависимости от особенностей этиологического фактора может формироваться хроническая или острая аортальная недостаточность. Большинство из вышеперечисленных причин способствуют развитию хронической АН [5]. Формирование острой АН характерно для инфекционного эндокардита, расслоения аорты и травм сердца.

Аортальная недостаточность характеризуется нарушением смыкания или разрушением створок аортального клапана, в результате чего формируется обратный ток крови в левый желудочек (ЛЖ) во время диастолы. При хронической АН наблюдается постепенная и скрытая дилатация левого желудочка с длительным бессимптомным периодом клапанного поражения. У пациентов с остро возникшей аортальной недостаточностью левый желудочек не способен быстро адаптироваться к перегрузке объемом, что приводит к уменьшению ударного объема и развитию компенсаторной тахикардии. В результате резко увеличивается потребность миокарда в кислороде, которая провоцирует развитие ишемии миокарда и может явиться причиной внезапной смерти [2, 5].

В зависимости от выраженности клапанного поражения выделяют легкую, умеренную и тяжелую аортальную недостаточность. При этом оцениваются структурные, полуколичественные, количественные и качественные эхокардиографические параметры (Табл. 1) [6].

Особенности клинического течения аортальной недостаточности зависят от механизмов ее развития. Для пациентов с хронической АН характерна длительная фаза компенсации, когда аортальная недостаточность может протекать в течение многих лет бессимптомно. Появление клинических признаков сердечной недостаточности, ангинозных болей говорит о декомпенсации АН. Нередко появлению клинических симптомов сердечной недостаточности предшествует прогрессирование систолической дисфункции [5, 8]. Для острой АН характерно раннее появление и прогрессирование сердечной недостаточности, вплоть до острой левожелудочковой, и раннее появление ангинозных болей [9].

При осмотре пациента патогномоничными признаками тяжелой АН являются видимая пульсация общих сонных артерий («пляска каротид»), «высокий» пульс, усиленный и смещенный вниз и влево верхушечный толчок, покачивание головы, пульсация в правом подреберье. При аускультации выслушивается диастолический шум над аортой, который проводится на верхушку сердца, ослабление I тона на верхушке сердца и II тона над аортой. Специфических лабораторных исследований, подтверждающих диагноз АН, не существует. В диагностике решающее значение имеют инструментальные методы диагностики, ключевым из которых является эхокардиографическое исследование [2].

При определении стратегии лечения пациента с

АН важную роль играет причина и степень тяжести порока, наличие и выраженность симптомов АН и сопутствующей патологии, ожидаемая продолжительность жизни больного. Выбор тактики лечения во многом определяется оценкой эффективности и рисков определенного варианта хирургической коррекции порока. Для оценки риска неблагоприятного исхода операции используются шкалы EuroSCORE и EuroSCORE II. Основными вариантами лечения являются «открытое» протезирование с использованием механического или биологического протеза, «открытая» клапаносохраняющая реконструкция и транскатетерное вмешательство [10,11].

Стратегия консервативного лечения выбирается у пациентов с тяжелой АН, имеющим симптомы заболевания, при наличии дилатации левого желудочка и/или систолической дисфункции, в той ситуации, когда ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года или ожидаемый риск неблагоприятного исхода хирургической операции высокий. В консервативном лечении преследуются цели лечения сердечной недостаточности и артериальной гипертензии в соответствии с действующими клиническими протоколами [6].

Пациентам с синдромом Марфана и АН, которая ассоциирована с расширением восходящего отдела аорты как до операции, так и в послеоперационном периоде, используются бета-адреноблокаторы. Терапия бета-адреноблокаторами позволяет уменьшить скорость прогрессирования расширения аорты. При этом бессимптомным пациентам консервативная терапия, в том числе терапия ИАПФ/АРА или дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов не рекомендуется.

Реабилитация больных с АН после хирургического лечения предусматривает использование общих принципов реабилитации после кардиохирургических вмешательств [6]. Индивидуальная программа кардиореабилитации предусматривает физическую, психологическую реабилитацию, модификацию факторов риска, обучение и консультирование пациента. Первый этап реабилитации проводится после операции в отделении реанимации и интенсивной терапии. Второй этап – ранний восстановительный также проводится в стационаре. Третий этап предусматривает длительную амбулаторно-поликлиническую и возможно санаторно-курортную реабилитацию. На всех этапах предполагается проведение физических тренировок с постепенным увеличением и расширением физических нагрузок. Сроки увеличения физических нагрузок определяются индивидуально, зависят от общей тяжести состояния больного, толерантности к физической нагрузке. Важным элементом реабилитации является лечебная физкультура. Лечебная физкультура направлена на повышение компенсаторных возможностей, усиление дыхательной мускулатуры, компенсацию сердечно-сосудистой системы. Психологическая реабилитация проводится на всех этапах, направлена на адаптацию к изменившейся

Степени хронической аортальной недостаточности

Параметр	Легкая АН	Умеренная АН	Тяжелая АН
Структурные параметры			
Створки АК	Нормальные или ненормальные	Нормальные или ненормальные	Ненормальные/ «молотящая» створка или большой дефект коаптации
Размеры ЛЖ	Нормальные	Нормальные или увеличенные	Увеличенные
Качественные параметры			
Ширина потока в ВОЛЖ, цветовой поток	Небольшая в центральных потоках	Средняя	Большая в центральных потоках, вариабельная в эксцентричных потоках
Конвергенция потока, цветовой поток	Нет или крайне малая	Промежуточная	Крупная
Плотность потока, CW	Неполная или слабая	Плотная	Плотная
Характер убывания потока, CW (PHT мс)	Плавный, более 500	Промежуточный, 500-200	Резкий, менее 200
Реверсия диастолического потока в нисходящей аорте, PW	Короткая, ранняя	Промежуточная	Выраженная диастолическая реверсия
Полуколичественные параметры			
Ширина струи регургитации (vena contracta), мм	Менее 3	3-6	Более 6
Отношение «ширина струи»/ «ширина ВОЛЖ», центральный поток, %	Менее 25	25-45; 46-64	≥65
Отношение «Площадь поперечного сечения струи»/ «Площадь поперечного сечения ВОЛЖ», центральные потоки, %	Менее 5	5-20; 21-59	≥ 60
Количественные параметры			
Объем регургитации, мл/сердечное сокращение	Менее 30	30-44; 45-59	≥ 60
Фракция регургитации, %	Менее 30	30-39; 40-49	≥ 50
Эффективная площадь устья регургитации, см ²	Менее 0.10	0.10-0.19; 0.20-0.29	≥ 30

в результате болезни жизненной ситуации, коррекцию и профилактику тревожно-депрессивных расстройств [6].

Основным аспектом вторичной медикаментозной профилактики у пациентов после протезирования аортального клапана является антикоагулянтная терапия. После протезирования аортального клапана механическим протезом рекомендуется длительное использование варфарина. Целевые значения МНО у пациентов, не имеющих других факторов тромбоэмболического риска, – 2,0-2,5, у пациентов высокого тромбоэмболического риска – 2,5-3,0. Для пациентов высокого тромбоэмболического риска после протезирования биологического клапана антикоагулянтная терапия варфарином требует использования его в течение 3 месяцев. Это пациенты с фибрилляцией или трепетанием предсердий, после венозных тромбозов, при гиперкоагуляционных состояниях и систолической дисфункции левого желудочка (ФВ ЛЖ менее 35%). У пациентов низкого или умеренного тромбоэмбо-

лического риска после протезирования биологического клапана в течение 3 месяцев рекомендуется использование 100 мг ацетилсалициловой кислоты [6].

Литература

1. Stefano G., Fox K., Schluchter M., et al. Prevalence of unsuspected and significant mitral and aortic regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(1):38-42.
2. Клинические рекомендации. Аортальная недостаточность. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов, Российское кардиологическое общество 2022. Доступно по: <https://racs.ru/clinic/klinicheskie-rekomendatsii-2021/AN-2021.pdf>
3. Weiss R.M., Miller J.D., Heistad D.D. Fibrocalcific aortic valve disease: opportunity to understand disease mechanisms using mouse models. *Circulation research*. 2013;113(2):209-22.
4. Esmailzadeh M., Alimi H., Maleki M., et al. Aortic valve injury following blunt chest trauma. *Research in cardiovascular medicine*. 2014; 3(3): e17319.
5. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440-92.

6. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heartjournal*. 2021.
7. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017.
8. Stout KK, Verrier ED. Acute valvular regurgitation. *Circulation*. 2009;119(25):3232-41.
9. Barili F, Pacini D, Capo A., et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *European heart journal*. 2013;34(1):22-9.
10. Shabian D.M., Jacobs J.P., Badhwar V., et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 adult cardiac surgery risk models: part 1-background, design considerations, and model development. *The Annals of thoracic surgery*. 2018;105(5):1411-8.
11. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-726.

Анафилактический шок в практике врачей различных специальностей. Совместные клинические рекомендации российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 2020 г.

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

Anaphylactic shock in the practice of doctors of various specialties. Joint clinical recommendations of the russian association of allergologists and clinical immunologists, the all-russian public organization "Federation of anesthesiologists and resuscitators" 2020

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, N.V. Zhukova, D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley

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

Ключевые слова: анафилактический шок, диагностика, профилактика, лечение.

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 Института «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 Института «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

Жукова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: natalizhukova3@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Крючков Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: dmtriy.kryuchkov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «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 Института «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, Институт «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 Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: andr2605@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Резюме

Анафилактический шок в практике врачей различных специальностей. Совместные клинические рекомендации российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 2020 г.*О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей*

Актуальность совместных клинических рекомендаций Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 2020 г., посвященных диагностике, профилактике и лечению анафилактического шока, обусловлена высокой вариабельностью этого состояния в популяции, многообразием вероятных аллергенов, высоким риском неблагоприятного исхода. Основным этиологическим фактором анафилактического шока являются лекарственные препараты, в связи с чем данная проблема актуальна для врачей практически любой специальности.

Анафилактический шок является жизнеугрожающей системной реакцией гиперчувствительности, характеризуется развитием острой недостаточности кровообращения и гипоксией жизненно важных органов. В зависимости от преобладающей клинической симптоматики выделяют типичный вариант, характеризующийся сочетанием гемодинамических нарушений, бронхоспазма, поражения слизистых и кожи, а также гемодинамический, асфиксический, абдоминальный и церебральный варианты.

При выявлении пациента с симптомами анафилактического шока необходим вызов скорой медицинской помощи, показана госпитализация в отделение интенсивной терапии и реанимации. В качестве первой помощи необходимо прекратить поступление аллергена в организм пациента, ввести внутримышечно эпинефрин. В лечении анафилактического шока используются ингаляции кислорода, эпинефрин, кортикостероиды, антигистаминные препараты, селективные бета-2 адреностимуляторы. Пациентам, перенесшим анафилактический шок, необходима консультация аллерголога для выявления аллергена и получения рекомендаций по предотвращению контакта с ним, а также для обучения оказанию первой помощи в случае повторного эпизода анафилаксии.

Ключевые слова: анафилактический шок, диагностика, профилактика, лечение.

Abstract**Anaphylactic shock in the practice of doctors of various specialties. Joint clinical recommendations of the Russian association of allergologists and clinical immunologists, the all-Russian public organization "Federation of anesthesiologists and resuscitators"***O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, N.V. Zhukova, D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley*

The relevance of the joint clinical recommendations of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists and the All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Resuscitators» in 2020, dedicated to the diagnosis, prevention and treatment of anaphylactic shock, is due to the high variability of this condition in the population, the variety of possible allergens, and the high risk of an adverse outcome. The main etiological factor of anaphylactic shock is medications, and therefore, this problem is relevant for doctors of almost any specialty.

Anaphylactic shock is a life-threatening systemic hypersensitivity reaction, characterized by the development of acute circulatory insufficiency and hypoxia of vital organs. Depending on the prevailing clinical symptoms, a typical variant is distinguished, characterized by a combination of hemodynamic disorders, bronchospasm, mucosal and skin lesions, as well as hemodynamic, asphyxic, abdominal and cerebral variants.

If a patient with symptoms of anaphylactic shock is identified, an ambulance call is required, hospitalization to the intensive care unit and intensive care unit is indicated. As a first aid, it is necessary to stop the allergen entering the patient's body, inject epinephrine intramuscularly. Oxygen inhalation, epinephrine, corticosteroids, antihistamines, selective beta-2 adrenostimulators are used in the treatment of anaphylactic shock. Patients who have suffered anaphylactic shock need to consult an allergist to identify the allergen and receive recommendations for preventing contact with it, as well as for first aid training in case of a repeated episode of anaphylaxis.

Keywords: anaphylactic shock, diagnosis, prevention, treatment.

Актуальность совместных клинических рекомендаций Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 2020 г., посвященных диагностике, профилактике и лечению анафилактического шока (АШ), обусловлена высокой вариабельностью этого состояния в популяции, многообразием вероятных аллергенов, а также высоким риском неблагоприятного исхода [1]. В данных клинических рекомендациях обращается внимание на то, что в настоящее время основным этиологическим фактором анафилактического шока являются лекарственные препараты, на долю которых приходится до 46,5% случаев АШ, более редкие этиологические факторы – пищевые продукты и яды перепончатокрылых насекомых [2]. В связи с этим проблема диагностики, профилактики АШ и оказания неотложной помощи актуальна для врачей практически любой специальности. Среди медицинских препаратов наиболее вероятно развитие АШ при использовании антибиотиков, прежде всего, таких как пенициллины, цефалоспорины, а также миорелаксантов, анестетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов. Развитие АШ возможно при использовании йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ [3, 4].

Анафилактический шок является одним из клинических проявлений анафилаксии – жизнеугрожающей системной реакции гиперчувствительности. АШ характеризуется развитием, в результате анафилаксии, острой недостаточности кровообращения, что проявляется снижением уровня систолического артериального давления более чем на 30% от исходного или ниже 90 мм рт.ст. и гипоксией жизненно важных органов [1]. Частота анафилаксии, по данным разных источников, варьирует от 1,5 до почти 8 на 100000 населения, летальность достигает 1% [5, 6, 7].

Международная статистическая классификация болезней предусматривает следующие варианты кодирования:

T78.0 – Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу

T78.2 – Анафилактический шок, неуточненный

T80.5 – Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки

T88.6 – Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство

Классификация АШ предусматривает выделение 4 степеней тяжести. При первой степени тяжести наблюдаются невыраженные гемодинамические нарушения, АД снижается на 30-40 мм рт.ст., больной в сознании, может наблюдаться зуд, гиперемия кожных покровов, сыпь или крапивница, нередко наблюдается кашель, першение в горле, ангионевротический отек. Пациент может предъявлять жалобы на чувство жара, сдавления за грудиной, го-

ловную боль.

Вторая степень тяжести характеризуется более выраженными гемодинамическими нарушениями, АД достигает 90-60/40 мм рт.ст., кожа бледная, возможен цианоз, тоны сердца глухие, тахикардия. Наблюдается одышка, стридорозное дыхание, в легких выслушиваются хрипы. Больной беспокоен, испытывает чувство страха, может наблюдаться потеря сознания, рвота, крапивница, ангионевротический отек, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Пациент может предъявлять жалобы на чувство жара, слабость, кожный зуд, затруднение дыхания и глотания, симптомы ринита, осиплость голоса, головокружение, шум в ушах, головную боль, боль в области сердца, живота и поясницы, парестезии.

При третьей степени тяжести больной без сознания, зрачки расширены, кожа бледная, цианоз губ, липкий пот, возможны судороги. Тоны сердца глухие, наблюдаются нарушения ритма сердца, нитевидный пульс, АД 60-40/0 мм рт.ст. При четвертой степени тяжести АД не определяется, тоны сердца и дыхание не прослушиваются, фиксируется остановка кровообращения и дыхания [1].

Кроме этого, АШ классифицируют по характеру течения. Для злокачественного течения характерно острое начало с быстрым и максимальным нарастанием симптомов, рефрактерность к проводимой терапии и неблагоприятный прогноз. У больных с острым доброкачественным течением наблюдаются умеренные нарушения сознания, гемодинамики и дыхания, этот вариант течения характеризуется высоким эффектом от проводимой терапии и благоприятным прогнозом. Затяжной характер течения наблюдается при реакции на лекарственные препараты пролонгированного действия, характеризуется временным и недостаточным эффектом от проводимой терапии, возобновлением и затяжным характером симптоматики. При рецидивирующем течении характерно возобновление симптоматики АК после ее полного купирования, рецидивы характеризуются большей остротой и рефрактерностью к лечению. Абортное течение – наиболее благоприятное, выраженность симптоматики минимальная [1].

В зависимости от преобладающей клинической симптоматики выделяют типичный вариант, характеризующийся сочетанием гемодинамических нарушений, бронхоспазма, поражения слизистых и кожи, а также гемодинамический, асфиксический, абдоминальный и церебральный варианты [1].

Время развития первых симптомов АШ от момента воздействия аллергена составляет от нескольких минут до двух часов. Факторами, повышающими риск тяжелого течения АШ, являются: пожилой возраст, бронхообструктивные и тяжелые атопические заболевания, сердечно-сосудистая патология, прием бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ [1, 8].

При выявлении пациента с симптомами, позво-

ляющими заподозрить АШ, необходим вызов реанимационной бригады или скорой медицинской помощи, показана госпитализация в стационар с отделением интенсивной терапии и реанимации [1, 9]. Пациенту с анафилаксией/анафилактическим шоком для их купирования необходимо ввести в переднебоковую поверхность верхней трети бедра (при необходимости через одежду) внутримышечно эпинефрин из расчета 0,01 мг/кг. При этом максимальная разовая доза для взрослого человека составляет 0,5 мг, для ребенка 6-12 лет – 0,3 мг, а для детей до 6 лет – 0,15 мг. При отсутствии эффекта повторное введение эпинефрина внутримышечно рекомендуется не ранее, чем через 5 минут. Если после введения 2 и более доз эффект не достигнут, дальнейшее введение эпинефрина рекомендуется внутривенно при условии мониторингирования сердечной деятельности, начиная с дозы 0,1 мкг/кг/мин с возможным титрованием до 1 мкг/кг/мин [1, 9, 10].

Параллельно с введением эпинефрина необходимо обеспечить прекращение поступления предполагаемого аллергена в организм больного – прекратить введение лекарственного препарата, сохранить венозный доступ, удалить жало перепончатокрылого насекомого и наложить выше места ужаления на конечность жгут. Если удаление аллергена требует значительного времени, например промывания желудка, это выполнять не рекомендуется [1, 9].

Пациента необходимо уложить на спину с приподнятыми нижними конечностями, обеспечить проходимость дыхательных путей, если пациент без сознания, необходимо повернуть голову в сторону и выдвинуть нижнюю челюсть для предупреждения западения языка и аспирации рвотными массами.

Пациенту с анафилаксией/анафилактическим шоком рекомендуются ингаляции кислорода средним потоком через лицевую маску, и после введения эпинефрина – внутривенная инфузия солевых растворов. Для снижения выраженности респираторных проявлений рекомендуется системное использование кортикостероидов, доза и длительность применения которых определяется индивидуально, в зависимости от тяжести клинических проявлений. При этом пульс-терапия кортикостероидов не рекомендуется. Ориентировочные дозы: взрослым – дексаметазон 8-32 мг в/в капельно, или преднизолон 90-120 мг в/в капельно/струйно, или гидрокортизон 200 мг в/м или в/в. Детям – преднизолон 2-5 мг/кг или гидрокортизон старше 12 лет – 100 мг, от 6 до 12 лет – 50 мг, младше 6 лет – 25 мг в/м или в/в [1].

Пациентам, имеющим проявления со стороны кожи и слизистых, для уменьшения проницаемости капилляров, отека, зуда и гиперемии рекомендуется использование антигистаминных препаратов. Их введение возможно только после стабилизации артериального давления. Если, несмотря на введение эпинефрина, у пациента сохраняется бронхоспазм,

рекомендуется использование селективных бета-2 адреномиметиков [1, 10, 11].

Пациент в отделении реанимации должен пребывать не менее 24 часов, при необходимости – более длительно. После выписки из стационара необходимо амбулаторное наблюдение не менее 3-4 недель, т.к. могут сохраняться нарушения со стороны разных органов и систем. Необходима консультация врача аллерголога для выявления аллергена и получения рекомендаций по предотвращению контакта с ним, а также для обучения оказанию первой помощи в случае повторного эпизода анафилаксии/анафилактического шока. Таким пациентам перед планируемым хирургическим лечением или рентгенконтрастным исследованием рекомендуется премедикация с использованием кортикостероидов и антигистаминных препаратов [1, 10, 11].

Литература

1. Анафилактический шок. Клинические рекомендации 2020. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Доступно: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock_2020.pdf
2. Vale S, Smith J, Said M, et al. ASCIA guidelines for prevention of anaphylaxis in schools, pre-schools and childcare: 2012 update. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(5):342-345. doi:10.1111/jpc.12166
3. Fischer D, Vander Leeck T, Ellis A, et al. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2018;14(S2). doi:10.1186/s13223-018-0283-4
4. Simons F, Ebisawa M, Sanchez-Borges M et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8:32. doi:10.1186/s40413-015-0080-1
5. Panesar S, Javad S, de Silva D et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353-1361. doi:10.1111/all.12272
6. Сафина А.Ф., Фасахов Р.С., Решетникова И.А. Анафилактический шок: ретроспективный анализ госпитализаций по данным аллергологического отделения города Казани. *Практическая Медицина*. 2014; 7 (83):91-95.
7. Ma L, Danoff T, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(4):1075-1083. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.029
8. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30: 1144-1150.
9. Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of
10. Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-1045. doi:10.1111/all.12437
11. Незабудкин С.Н., Галустьян А.Н., Незабудкина А.С., Сардарян И.С., Погорельчук В.В.,
12. Рукуйжа М.С. Анафилактический шок. Современный взгляд. Медицина: теория и практика. 2018, Том 3, №4, с.143-150.
13. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, et al. Diagnostic Value of Histamine and Tryptase Concentrations in Severe Anaphylaxis with Shock or Cardiac Arrest during Anesthesia. *Anesthesiology*. 2014;121(2):272-279. doi:10.1097/aln.0000000000000276
14. Анафилактический шок в практике врачей различных специальностей. Совместные клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».

Оценка возможных рисков и подходы к лечению предсердной экстрасистолии

А.С. Галенко, В.С. Иванов, С.Н. Иванов, С.В. Эйрих

Assessment of possible risks and treatment options for atrial premature beats

A.S. Galenko, V.S. Ivanov, S.N. Ivanov, S.V. Eyrikh

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: преждевременные предсердные комплексы; радиочастотная катетерная абляция; фибрилляция предсердий.

Резюме

Оценка возможных рисков и подходы к лечению предсердной экстрасистолии

А.С. Галенко, В.С. Иванов, С.Н. Иванов, С.В. Эйрих

Преждевременные предсердные комплексы – наиболее распространенный вид электрокардиологических аномалий, считающийся относительно доброкачественным явлением. Выявление наджелудочковых экстрасистол при электрокардиографии ассоциируется с увеличением случаев госпитализации, возможности развития синдрома слабости синусового узла, атриовентрикулярных блокад, фибрилляции предсердий, наджелудочковых тахикардий, раннего дебюта ишемической болезни сердца и инсульта. Частые преждевременные предсердные комплексы не являются доброкачественным явлением и связаны с высоким риском неблагоприятных исходов, что требует пересмотра рекомендаций тактики ведения пациентов с данной аномалией. Показаниями для назначения противоаритмических препаратов являются неблагоприятные события, предикторами которых и могут служить преждевременные предсердные комплексы: выраженная клиническая симптоматика, которая сохраняется после устранения факторов риска; возникновение суправентрикулярных тахикардий, трепетания или фибрилляции предсердий; выявление при эхокардиографическом исследовании сниженных показателей функционального состояния миокарда.

Целью исследования явилось изучение современного состояния оценки прогностической значимости предсердной экстрасистолии.

Выполнен анализ статей, обзоров, исследований в научной медицинской литературе по обозначенной проблеме. Сбор материалов проводился в электронных библиотеках Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, использованы статьи информационных ресурсов Pubmed, Embase, eLibrary, Google Scholar, а также клинические рекомендации по

Галенко Андрей Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. e-mail: asgalenko@mail.ru, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. СПбГПМУ, кафедра факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана

Иванов Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. e-mail: v.sivanov@yandex.ru, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. СПбГПМУ, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии

Иванов Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. e-mail: v.sivanov@yandex.ru, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. СПбГПМУ, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии

Эйрих Светлана Валерьевна – студент 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. e-mail: sveta_eyrikh@mail.ru, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. СПбГПМУ, деканат педиатрического факультета.

диагностике и лечению наджелудочковых нарушений ритма. Проведенный анализ показал, что немногочисленные исследования, выполненные в течение последних лет, неоспоримо доказывают диагностическую значимость ППК с различными неблагоприятными исходами. Приведенные данные неопровержимо доказывают наличие четкой взаимосвязи ППК с риском развития в будущем каких-либо сердечно-сосудистых событий, что должно привести к пересмотру взглядов на «доброкачественный» характер данной аритмии. Необходимо привлечь во внимание отсутствие проведенных исследований по данной теме, как в нашей стране, так и странах Европы, что говорит о необходимости их проведения в самом ближайшем будущем.

Abstract

Assessment of possible risks and treatment options for atrial premature beats

A.S. Galenko, V.S. Ivanov, S.N. Ivanov, S.V. Eyrikh

Premature atrial beats (APCs) are the most common type of electrocardiological abnormalities, considered a relatively benign phenomenon. Detection of supraventricular extrasystoles in electrocardiography is associated with increased hospitalization, the possibility of developing sinus node weakness syndrome, atrioventricular blocks, atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, early onset coronary heart disease, and stroke. Frequent APCs are not benign and are associated with a high risk of adverse outcomes, which requires a review of the guidelines for the management of patients with this abnormality. Indications for the prescription of antiarrhythmic drugs are adverse events, the predictors of which may be APCs: pronounced clinical symptoms that persist after elimination of risk factors; the occurrence of supraventricular tachycardia, flutter, or atrial fibrillation; detection of reduced values of myocardial functional state in echocardiographic examination.

The purpose of the study was to study the current state of assessment of the prognostic significance of atrial extrasystole.

The analysis of articles, reviews, studies in the scientific medical literature on the indicated problem was carried out. The collection of materials was carried out in the electronic libraries of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, the articles of information resources Pubmed, Embase, eLibrary, Google Scholar, as well as clinical recommendations for the diagnosis and treatment of supraventricular rhythm disorders were used. The analysis showed that the few studies performed over the past years undeniably prove the diagnostic significance of APCs with various unfavorable outcomes. The above data irrefutably prove the existence of a clear relationship of APCs with the risk of developing any cardiovascular events in the future, which should lead to a review of the views on the «benign» nature of this arrhythmia. It is necessary to take into account the lack of research on this topic, both in our country and in European countries, which indicates the need to conduct them in future.

Key words: premature atrial complexes; radiofrequency catheter ablation; atrial fibrillation.

Введение

Преждевременные предсердные комплексы (ППК) – наиболее распространенный вид электрокардиологических аномалий, как правило, считающийся относительно доброкачественным явлением. Однако, накапливающиеся результаты исследований доказывают значимость ППК в прогнозировании сердечно-сосудистых событий. Выявление наджелудочковых экстрасистол при электрокардиографии (ЭКГ) ассоциируется с увеличением случаев госпитализации, возможности развития синдрома слабости синусового узла, атриовентрикулярных блокад, фибрилляции предсердий, наджелудочковых тахикардий, раннего дебюта ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта. Частые ППК не являются доброкачественным явлением и связаны с высоким риском неблагоприятных исходов, что требует пересмотра рекомендаций тактики ведения пациентов с данной аномалией.

На сегодняшний день, в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, в нашей стране отсутствует точное определение чрез-

мерной наджелудочковой эктопической активности. Высоким бременем предсердных экстрасистол считается их количество более 500 в течение 24 часов по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. Бессимптомные и малосимптомные ППК у пациентов не лечат, предполагая их доброкачественный характер, аналогично преждевременным желудочковым комплексам (ПЖК), выявленным у практически здоровых пациентов без структурных изменений сердца. Показаниями для назначения противоаритмических препаратов, фактически, являются неблагоприятные события, предикторами которых и могут служить ППК: выраженная клиническая симптоматика, которая сохраняется после устранения факторов риска; возникновение суправентрикулярных тахикардий, трепетания или фибрилляции предсердий; выявление при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) сниженных показателей функционального состояния миокарда [1-7].

Цель исследования

Изучить современное состояние вопроса оценки прогностической значимости предсердной экстрасистолы.

Материал и методы исследования

Выполнен анализ статей, обзоров, исследований в научной медицинской литературе по обозначенной проблеме. Сбор материалов проводился в электронных библиотеках Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, использованы статьи информационных ресурсов Pubmed, Embase, eLibrary, Google Scholar, а также клинические рекомендации по диагностике и лечению наджелудочковых нарушений ритма.

В нашем обзоре анализировалась только те исследования, в которых обязательно присутствовала группа симптоматически здоровых пациентов без анамнеза кардиоваскулярной патологии с хотя бы одним ППК, выявленным на скрининговой ЭКГ или при холтеровском мониторинге ЭКГ.

Полученные результаты

В исследовании Сычуаньского университета (Китай) был проведен поиск исследований в базах данных PubMed (с 1966 г. по апрель 2017 г.) и Embase (с 1974 г. по апрель 2017 г.), в которых сообщалось о связи ППК с частотой инсульта и смерти различной этиологии. Было оценено качество исследования и рассчитаны относительные риски неблагоприятных исходов у субъектов с частыми ППК по сравнению с пациентами без таковых. Мета-анализ показал, что частые ППК были достоверно связаны с повышенным риском инсульта, смерти, развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом и ИБС в частности. Связь подтверждена и надежна при анализе чувствительности, анализе подгрупп и объединенном анализе оценок с поправкой на сопутствующие факторы [8].

Авторы исследования также говорят о важном значении носимых устройств, в том числе с функцией записи ЭКГ. Это делает более легким обнаружение бессимптомных субъектов с частыми ППК и ранний мониторинг возможных клинических исходов [9]. Дальнейшие исследования необходимы для выяснения факторов риска, восприимчивости генов, патогенезу прогрессирования заболевания, а также клинического подхода к лечению частых ППК, особенно у практически здоровых людей. Кроме того, заслуживает дополнительного изучения вопрос о том, приводит ли раннее вмешательство у практически здоровых пациентов с частыми ППК к улучшению прогноза [10].

Кардиологи Сеульского Медицинского центра службы здоровья ветеранов (Южная Корея) провели исследование связи между появлением частых ППК на ЭКГ во время физических нагрузок и будущим развитием фибрилляции предсердий. Согласно

данным ряда исследований, частые ППК могут быть связаны с ремоделированием субстрата предсердий вблизи узловой области синуса, вызывая дисфункцию синусового узла [11, 13].

Тредмил-тест (ТМТ) широко используют для скрининга ИБС и реакции атриовентрикулярной проводимости. Хотя во время ТМТ часто обнаруживаются изолированные или множественные ППК, диагностическая ценность ППК неясна, и их обычно считают доброкачественными [13, 14]. Поэтому авторы исследовали связь между частыми ППК во время ТМТ и впервые возникшей фибрилляцией предсердий (ФП).

В общей сложности 998 пациентов были разделены на 2 группы в зависимости от наличия частых ППК во время тестирования на беговой дорожке. В качестве определившегося исхода была выбрана впервые возникшая ФП или трепетание предсердий (ТП) в течение периода наблюдения. Исходные данные ЭКГ, ЭхоКГ, максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) во время упражнений существенно не различались между двумя группами. Хронотропная недостаточность была более распространена в группе с ППК, чем в группе без ППК. В течение периода наблюдения у 7 пациентов из 128 с ППК была диагностирована ФП (5,5%), что значительно превышает процент другой группы (0,6%), и доказывает обоснованность рассмотрения частых ППК при физической нагрузке одним из предикторов развития ФП [15]. Такие пациенты нуждаются в тщательном мониторинге для своевременного выявления вероятных осложнений.

Схожие данные получены при еще одном исследовании, выполненном также в Южной Корее – в Косинском университете – где в многофакторном анализе подтвердилось, что более высокая нагрузка ППК была независимым фактором риска впервые возникшей ФП у бессимптомных пациентов с ППК [16].

Кроме того, Токийский университет Кейо (Япония) проводил крупное когортное исследование сердечно-сосудистых заболеваний в Японии. Всего в исследование были включены 7692 здоровых участников без инфаркта миокарда, инсульта, ФП или ТП. В общей сложности 64 (0,8%) участников имели по крайней мере один ППК на скрининговой ЭКГ в 12 отведениях. За 14 лет произошло 338 случаев смерти от ССЗ. Связь между ППК и ССЗ оценивалась с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса. Регрессионный анализ Кокса показал, что наличие ППК было независимым предиктором смерти от ССЗ, в особенности у участников с артериальной гипертензией (АГ).

Таким образом, авторы пришли к выводу, что ППК, зарегистрированные во время скрининговой ЭКГ, в значительной степени связаны с повышенным риском смерти от ССЗ в японской общине и являются сильным прогностическим фактором для людей с сопутствующей АГ [18].

Авторы другого японского исследования, вы-

полненного в Медицинском университете Джичи, попытались выяснить диагностическую ценность ППК как предиктора инсульта. Они установили, что именно наличие ППК с положительным зубцом Р в aVR или отрицательным зубцом Р в aVL на ЭКГ в 12 отведениях было связано с более высоким риском инсульта [17-19], особенно у женщин [22].

Приведенные выше данные, как и результаты ряда не упомянутых в данном обзоре исследований, неопровержимо доказывают наличие четкой взаимосвязи ППК с риском развития в будущем каких-либо неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [22, 23].

Для подавления повышенной эктопической активности врачи прибегают к медикаментозной терапии и назначению антиаритмических средств. Бета-блокаторы могут помочь уменьшить симптомы у некоторых людей и обычно рекомендуются в качестве первого шага, если лечение считается необходимым. При противопоказаниях для применения бета-блокаторов, их недостаточной эффективности или узловых экстрасистол может использоваться недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов верапамил. Также в качестве препаратов, подавляющих частоту возникновения аритмий и предотвращающих трансформацию их в более грозные нарушения ритма, могут выступать антиаритмики IC-класса [2, 7].

Критерием эффективности лечения служит уменьшение суточного числа экстрасистол в 3 и более раза и устранение экстрасистол высоких градаций. Однако, антиаритмические препараты часто довольно токсичны и не рекомендуются для лечения ППК, если только у пациента нет чрезвычайно тяжелых и непереносимых симптомов. Кроме того, исследований, определяющих выбор тактики ведения пациентов с ППК, равно как и сравнения эффективности той или иной стратегии, на данный момент нет, за исключением работ, основанных на малых выборках или описаниях отдельных клинических случаев. Это создает трудности и определенные риски для врача при назначении медикаментозной терапии, что позволяет рассматривать и другие подходы как возможный альтернативный вариант лечения.

Радиочастотная катетерная абляция – малоинвазивное хирургическое разрушение очага аритмии при помощи радиочастотного тока. Является эффективным и безопасным методом лечения тахикардий и позволяет навсегда избежать постоянного приема лекарств и вести при этом активный образ жизни. В отличие от абляции при желудочковой экстрасистолы, абляция ППК обычно не выполнялась, вероятно, потому что они не вызывали серьезных клинических проявлений или серьезных последствий [24]. Однако, как было подтверждено выше, частые ППК не являются доброкачественными и связаны с повышенным риском ФП, ССЗ и инсульта. В некоторых случаях частые ППК могли даже вызывать аритмогенную кардиомиопатию и развитие

сердечной недостаточности. Более того, абляция ППК может быть технически более сложной, чем абляция ПЖК из-за сложности определения морфологии зубца Р перед абляцией и возможности неточных результатов картирования и абляции во время процедуры [25].

Шанхайский университет Джао Тонг (Китай) разделил 70 пациентов на 2 равные группы: с симптомами, частыми и лекарственно-рефрактерными ППК при отсутствии ФП (группа А) и пациентов с ФП, вызванной ППК (группа В). В группе А фокальная абляция была в 28 случаях выполнена в очагах, не относящихся к устью легочных вен, а в 7 случаях проводилась с полной изоляцией устьев легочных вен. Радиочастотная абляция успешно отменила ППК у 32 пациентов и по окончании лечения не было выявлено острого рецидива. В группе В абляция успешно отменила ППК и последующие эпизоды ФП у всех 35 пациентов [25]. Таким образом, катетерная абляция является высоко эффективным методом для устранения симптомных, частых и резистентных к медикаментозной терапии ППК и может рассматриваться в качестве одной из альтернатив в выборе лечебного подхода к данному виду аритмии [26].

Обсуждение полученных результатов

Проведенный анализ показал, что немногочисленные исследования, выполненные в течение последних лет, неоспоримо доказывают диагностическую значимость ППК с различными неблагоприятными исходами. Однако, все найденные нами исследования были выполнены исключительно в соответствующих популяциях стран Восточной Азии, где данным вопросом заинтересовались значительно раньше. Это демонстрирует актуальность проблемы и необходимость проведения исследований и в других популяциях, в том числе в странах Западной и Восточной Европы.

Учитывая вышеизложенное, приведенные данные неопровержимо доказывают наличие четкой взаимосвязи ППК с риском развития в будущем каких-либо сердечно-сосудистых событий, что должно привести к пересмотру взглядов на «доброкачественный» характер данной аритмии. Кроме того, необходимо принять во внимание отсутствие проведенных исследований по данной теме, как в нашей стране, так и странах Европы, что говорит о необходимости их проведения в самом ближайшем будущем.

Выводы

Наджелудочковая экстрасистолия постепенно утрачивает репутацию относительно безопасного и доброкачественного нарушения ритма. Необходимо дальнейшее всестороннее изучение прогностической значимости ППК у здоровых пациентов и подходы к их лечению медикаментозным и хирургиче-

ским путем. Требуется проведение исследований, направленных на изучение возможностей максимально безопасного фармакологического лечения ППК. По-видимому, следует обратить большее внимание на радиочастотную катетерную абляцию как на один из вероятных способов эффективного лечения ППК в обозримом будущем.

Литература

- Голицын С.П. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца. Кардиологический вестник. 2014; 9(2):4-43.
- Глебов А.Н., Висмонт Ф.П. Патофизиология нарушений ритма сердца: учебное пособие. Минск 2014: 24-27. ISBN 978-985-567-074-3.
- Пванов В.С., Пванов С.Н., Левина А.П., Василенко В.С. Степень обратимости поражения сердца после лечения у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с диффузным токсическим зобом. Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/117-13033>
- Пванов В.С., Пванов С.Н., Рыбка Т.Г., Левина А.П. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца, ассоциированной с диффузным токсическим зобом, у больных старшей возрастной группы. Труды Мариинской больницы. Выпуск X: Специализированная медицинская помощь: Инновации. Эффективность. Качество. – Петрозаводск: Издательство ПетрГУ., 2015. – 182 с. – С. 106-111.
- Кушаковский М.С., Журавлева Н.Б. Аритмии и блокады сердца: учебное пособие (Ред. Гришук Ю.Н.). Санкт-Петербург 2014:57-60. ISBN 978-5-93929-193-4.
- Козий А.В., Олесин А.П., Литвиненко В.А., Константинова И.В. Клиническая оценка выявления желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца: проспективное исследование. Педиатр. 2017;8(4):64-72. DOI: 10.17816/PED8464-72.
- Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E., et al. ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia: The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia. European Heart Journal. 2020;41:655-720. DOI:10.1093/eurheartj/ehz467.
- Huang B., Huang F., Peng Y., et al. Relation of premature atrial complexes with stroke and death: Systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol. 2017; 40: 962-969. PMID: 28846809; Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6490370>.
- Meng L., Tsiaousis G., He J., et al. Excessive Supraventricular Ectopic Activity and Adverse Cardiovascular Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. Curr Atheroscler Rep. 2020;22(4):14. PMID: 32440839; Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32440839>.
- Lin C.Y., Lin Y.J., Chen Y.Y., et al. Prognostic Significance of Premature Atrial Complexes Burden in Prediction of Long-Term Outcome. J Am Heart Assoc. 2015;4(9):e002192. PMID: 26316525; Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316525>.
- Dewland T., Vittinghoff E., Mandyam M., et al. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2013;159(11):721-728. DOI:10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00004.
- Binić Z., Intzilakis T., Nielsen O.W., et al. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. Circulation. 2010;121(17):1904-11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874982.
- Lazzara R. Supraventricular extrasystolic activity and the elusive goal of identifying the imminent triggers of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2015;12(9):1905-6. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.05.023.
- Johnson L.S., Jublin T., Juul-Möller S., Hedblad B., Nilsson P.M., Engström G. A prospective study of supraventricular activity and incidence of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2015;12(9):1898-904. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.04.042.
- Hwang J.K., Gwag H.B., Park S.J., et al. Frequent atrial premature complexes during exercise: A potent predictor of atrial fibrillation. Clin Cardiol. 2018;4:458-464. DOI: 10.1002/clc.22895.
- Im S.I., Park D.H., Kim B.J., et al. Clinical and electrocardiographic characteristics for prediction of new-onset atrial fibrillation in asymptomatic patients with atrial premature complexes. IJC Heart & Vasculture. 2018;19:70-74. DOI:10.1016/j.ijcha.2018.05.002.
- Inohara T., Kobsaka S., Okamura T., et al. Long-Term Outcome of Healthy Participants with Atrial Premature Complex: A 15-Year Follow-Up of the NIPPON DATA 90 Cohort. PLoS ONE. 2013;8(11): e80853. PMID: 24260495; Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834303>.
- Kabutoya T., Imai Y., Ishikawa S., et al. Association between P wave polarity in atrial premature complexes and cardiovascular events in a community-dwelling population. BMJ Open. 2020;10:e033553. PMID: 33148719; Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33148719>.
- Gladstone D., Dorian P., Spring M., et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke. Stroke. 2015;46:936-941. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008714.
- Ofoma U., He Fan, Shaffer M., et al. Premature cardiac contractions and risk of incident ischemic stroke. J Am Heart Assoc. 2012;1(5):e002519. PMID: 23316293; Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23316293>.
- Wallmann D., Tuller D., Wustmann K, et al. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy. Stroke. 2007;38(8):2292-4. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.485110.
- O'Neal W.T., Kamel H., Kleindorfer D. et al. Premature atrial contractions on the screening electrocardiogram and risk of ischemic stroke: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study. Neuroepidemiology. 2016;47:53-58. DOI:10.1159/000448619.
- Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S. Stroke risk factors, genetics, and prevention. Circ Res. 2017;120:472-495. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.308398.
- Dobran I.J., Niebch V., Vester E.G. Successful radiofrequency catheter ablation of atrial trigeminy in a young patient. Heart. 1998;80:301-302. DOI:10.1136/brit.80.3.301.
- Wang X., Li Z., Mao J., et al. Electrophysiological features and catheter ablation of symptomatic frequent premature atrial contractions. Europace. 2017;19:1535-1541. DOI:10.1093/europace/euw152.
- Yamada T., Murakami Y., Okada T., et al. Electroanatomic mapping in the catheter ablation of premature atrial contractions with a non-pulmonary vein origin. Europace. 2008;10:1320-1324. DOI:10.1093/europace/eun238.

Оценка вероятности депрессии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и постковидным синдромом

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

Assessment of the probability of depression in patients with uncontrolled arterial hypertension and postcovid syndrome

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Yu.A. Lutai, E.Yu. Turna, N.V. Jukova, E.A. Kostyukova

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

Ключевые слова: депрессия, артериальная гипертензия, постковидный синдром

Резюме

Оценка вероятности депрессии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и постковидным синдромом

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

Развитие пандемии новой коронавирусной инфекции привело к появлению новой мультидисциплинарной клинической проблемы – постковидного синдрома, характеризующегося разнообразием симптомов. После перенесенной коронавирусной инфекции характерно ухудшение течения артериальной гипертензии, что проявляется снижением эффективности контроля артериального давления и его высокой вариабельностью, необходимостью применения более интенсивной антигипертензивной терапии.

Для постковидного синдрома характерно развитие разнообразных психоэмоциональных рас-

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 Института «Медицинская академия 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 Института «Медицинская академия 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 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Турна Эльвира Юсуфовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия 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

Жукова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: natalizhukova3@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

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 Института «Медицинская академия 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

стройств, прежде всего, тревожно-депрессивных расстройств. Развитие депрессии у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями также имеет высокую вероятность. Являясь независимым фактором риска артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и мозгового инсульта, депрессия также может способствовать ухудшению течения кардиоваскулярной патологии и снижению приверженности пациентов к терапии.

Цель исследования. Оценка вероятности и выраженности депрессии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и постковидным синдромом.

Материал и методы. В исследование включены 68 больных гипертонической болезнью, перенесших коронавирусную инфекцию. Критерием включения в исследование был эффективный контроль артериального давления при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии до развития коронавирусного заболевания и в течение трех недель после выписки из инфекционного госпиталя и отсутствие контроля артериального давления при использовании той же терапии на момент включения в исследование.

Для выявления симптомов депрессии проводилось исследование с применением опросника депрессии Бека. Группу А составили пациенты с артериальной гипертензией, имеющие проявления депрессии и группу Б – пациенты с артериальной гипертензией без симптомов депрессии. В обеих группах была использована комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретика и блокатора кальциевых каналов. Наблюдение проводили в течение 4 недель, оценивали динамику артериального давления и его суточных параметров, проявлений депрессии.

Результаты. Наличие симптомов депрессии было выявлено у 38,2% больных. У всех больных на момент включения в исследование офисное артериальное давление превышало целевой уровень, наблюдалось недостаточное снижение систолического и диастолического артериального давления днем и ночью, увеличение большинства показателей вариабельности артериального давления. Применение трехкомпонентной терапии позволило достичь целевой уровень артериального давления у 92,8% пациентов, не имеющих симптомов депрессии. В группе пациентов с депрессией целевой уровень артериального давления достигли только 19,2% пациентов. Анализ суточных показателей артериального давления показал снижение эффективности антигипертензивной терапии в группе пациентов с депрессией. Все суточные показатели артериального давления были статистически значимо выше, чем в группе Б.

Заключение. У больных с постковидным синдромом необходимо выявление депрессии, как возможного фактора неэффективного контроля артериальной гипертензии и снижения приверженности к рекомендуемой терапии.

Ключевые слова: депрессия, артериальная гипертензия, постковидный синдром

Abstract

Assessment of the probability of depression in patients with uncontrolled arterial hypertension and postcovid syndrome

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Yu.A. Lutai, E.Yu. Turna, N.V. Jukova, E.A. Kostyukova

The development of a pandemic of a new coronavirus infection has led to the emergence of a new multidisciplinary clinical problem of postcovid syndrome, characterized by a variety of symptoms. After a coronavirus infection, a worsening of the course of arterial hypertension is characteristic, which is manifested by a decrease in the effectiveness of blood pressure control and its high variability, the need for more intensive antihypertensive therapy.

Postcovid syndrome is characterized by the development of various psychoemotional disorders, primarily anxiety and depressive disorders. The development of depression in patients with chronic cardiovascular diseases also has a high probability. Being an independent risk factor for arterial hypertension, coronary heart disease, myocardial infarction and cerebral stroke, depression can also contribute to the deterioration of the course of cardiovascular pathology and a decrease in patients' adherence to therapy.

The aim of the study. Assessment of the probability and severity of depression in patients with uncontrolled hypertension and postcovid syndrome.

Materials and methods. The study included 68 patients with hypertension who had a coronavirus infection. The criteria for inclusion in the study were effective blood pressure control when using two-component antihypertensive therapy before the development of coronavirus disease and within three weeks after discharge from an infectious hospital and the absence of blood pressure control when using the same therapy at the time of inclusion in the study.

To identify symptoms of depression, a study was conducted using the Beck Depression questionnaire. Group A consisted of patients with arterial hypertension with manifestations of depression and group B – patients with arterial hypertension without symptoms of depression. A combination of a renin-angiotensin-aldosterone system blocker, a diuretic and a calcium channel blocker were used in both groups. The observation was carried out for 4 weeks, the dynamics of blood pressure and its daily parameters, manifestations of depression were evaluated.

Results. The presence of symptoms of depression was detected in 38.2% of patients. At the time of

inclusion in the study, office blood pressure exceeded the target level in all patients, there was an insufficient decrease in systolic and diastolic blood pressure day and night, an increase in most indicators of blood pressure variability. The use of three-component therapy made it possible to achieve the target blood pressure level in 92.8% of patients without symptoms of depression. In the group of patients with depression, only 19.2% of patients reached the target blood pressure level. Analysis of daily blood pressure indicators showed a decrease in the effectiveness of antihypertensive therapy in the group of patients with depression. All daily blood pressure readings were statistically significantly higher than in group B.

Conclusion. In patients with postcovid syndrome, it is necessary to identify depression as a possible factor of ineffective control of hypertension and a decrease in adherence to the recommended therapy.

Keywords: depression, arterial hypertension, postcovid syndrome

Введение

Развитие пандемии новой коронавирусной инфекции привело к появлению новой мультидисциплинарной клинической проблемы и нового клинического диагноза – постковидного синдрома. По современному определению, постковидный синдром представляет собой клиническое состояние, возникающее спустя несколько недель после эпизода острой инфекции Covid-19, закончившейся клиническим выздоровлением, которое характеризуется неспецифической неврологической симптоматикой, кожными васкулитами, психическими отклонениями и нарушениями функции отдельных органов. Постковидные нарушения характеризуются разнообразием симптомов, наиболее частыми из которых является одышка, слабость, сердцебиение, головная боль [1].

Установлено, что наиболее неблагоприятный прогноз имеют пациенты с коронавирусной инфекцией, развивающейся на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего на фоне артериальной гипертензии (АГ). У пациентов с АГ более высокая распространенность тяжелых форм вирусного заболевания с развитием острого дистресс-синдрома и более высокая летальность [2, 3]. В то же время, после перенесенной коронавирусной инфекции характерно ухудшение течения АГ, что проявляется снижением эффективности контроля артериального давления (АД), высокой вариабельностью АД, изменением суточного профиля АД, необходимостью применения более интенсивной антигипертензивной терапии. Во многом это обусловлено общностью патогенеза коронавирусной инфекции и АГ, прежде всего, характерно поражение сосудистого русла с развитием дисфункции эндотелия, нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышение активности ангиотензина-II [4, 5, 6].

Для постковидного синдрома характерно развитие разнообразных психоэмоциональных расстройств, прежде всего тревожно-депрессивных расстройств. Эмоциональные расстройства обусловлены целым спектром причин – тяжестью инфекции, неопределенностью прогноза развивающегося заболевания, социальной изоляцией, изменением стиля трудовой деятельности, избыточным эмоциональным, а нередко и финансовым

напряжением [7, 8]. При этом развитие депрессии у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями также имеет высокую вероятность. Являясь независимым фактором риска АГ, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и мозгового инсульта, депрессия также может способствовать ухудшению течения кардиоваскулярной патологии и снижению приверженности пациентов к терапии [9, 10, 11].

Цель исследования

Оценка вероятности и выраженности депрессии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и постковидным синдромом.

Материал и методы

В исследование были включены 68 больных гипертонической болезнью, из них 30 мужчин и 38 женщин в возрасте 36-65 лет (средний возраст 52,4 года). Всеми пациентами, включенными в исследование, было подписано информированное согласие. У всех пациентов в анамнезе была перенесенная установленная коронавирусная инфекция давностью от 1,5 лет до 6 месяцев. Критерием включения в исследование было наличие эффективного контроля АД при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии до развития коронавирусного заболевания и в течение трех недель после выписки из инфекционного госпиталя и отсутствие контроля АД при использовании той же терапии на момент включения в исследование.

Давность гипертонической болезни у пациентов составила $14,2 \pm 4,4$ года. Из сопутствующей патологии наблюдались: сахарный диабет 2 типа у 11 (16,1%) пациентов, избыточная масса тела или ожирение у 18 (26,4%) пациентов, сердечная недостаточность I-II функционального класса у 39 (57,3%), атеросклероз периферических, в том числе сонных, артерий у 29 (42,6%) больных. Причиной обращения было отсутствие контроля АД на эффективной ранее терапии АГ с использованием блокатора РААС и диуретика/блокатора кальциевых каналов.

С целью диагностики симптомов депрессии всем пациентам проводилось исследование с применением опросника депрессии Бека, который позволя-

ет оценить степень тяжести депрессивной симптоматики. Он состоит из 13 групп утвердительных высказываний. Каждая из групп высказываний отражает определенный депрессивный симптом. Первый вариант ответа в группе оценивается в 0 баллов, второй – в 1 балл, третий ответ – 2 балла и четвертый – 3 балла. Сумма баллов больше 19 свидетельствует о наличии у больного симптомов депрессии, свыше 24 баллов – о наличии тяжелой депрессии.

В зависимости от результатов анализа опросника Бека больные были разделены на две группы: группа А – пациенты с АГ, имеющие проявления депрессии и группа В – пациенты с АГ без симптомов депрессии. В обеих группах пациентов, с учетом неэффективности контроля АД при использовании двухкомпонентной терапии, был использован рекомендуемый второй шаг антигипертензивной терапии – комбинация блокатора РААС, диуретика и блокатора кальциевых каналов.

Наблюдение проводили в течение 4 недель. На 2-й и 4-й неделе терапии оценивали динамику АД, анализировали жалобы, данные клинического осмотра, появление нежелательных явлений на фоне лечения. До включения в исследование и через 4 недели всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате АВРМ – 04 «Cardiospy» фирмы Labtech (Венгрия) с использованием стандартной методики оценки. Анализировали следующие параметры СМАД: средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и среднего АД (СрАД) за сутки, в дневное (САДд, ДАДд, СрАДд) и ночное (САДн, ДАДн, СрАДн) время, скорость утреннего подъема (СУП), а также вариабельность (ВАР) САД и ДАД и ВАР пульсового АД (ВАР PsАДд, ВАР PsАДн). В эти же сроки повторно проводилась оценка наличия и выраженности депрессии с использованием опросника депрессии Бека. В динамике проводилось исследование общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, протеинурии.

Данные обработаны с помощью статистической программы STATISTICA 13.3 (USA, Tibco). Учитывая количество пациентов в изучаемых группах, были использованы методы непараметрической статистики для малой выборки с оценкой критериев Вилксона и Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Среди 68 пациентов, включенных в исследование, по данным опросника Бека наличие симптомов депрессии было выявлено у 26 (38,2%) больных, которые составили группу А. У 42 пациентов, включенных в группу В, сумма баллов по шкале Бека была менее 19. В группе А у всех больных сумма баллов была ниже 24, что показало отсутствие пациентов с проявлениями тяжелой депрессии. Средний уровень баллов по шкале Бека у пациентов в группе А составил $22,38 \pm 1,50$, в группе В – $17,32 \pm 1,32$

($p < 0,05$).

У всех больных на момент включения в исследование офисное артериальное давление превышало уровень 140/90 мм рт. ст. и составляло, в среднем, в группе $166,4/103,7$ мм рт. ст. Исследование показателей СМАД и вариабельности АД у всех пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, продемонстрировало отсутствие эффективного контроля АД. Наблюдалось отсутствие эффективного контроля АД с недостаточным снижением как систолического АД, так и диастолического АД в дневное и ночное время суток. Неблагоприятной прогностической характеристикой являлось так же увеличение большинства показателей вариабельности АД.

Применение трехкомпонентной терапии АГ в течение 4 недель позволило достичь уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. у большинства пациентов, не имеющих симптомов депрессии – 39 (92,8%) пациента. В группе А эффективность контроля АД была достоверно ниже: первичный целевой уровень АД достигли только 5 из 26 пациентов (19,2%, $p < 0,05$).

Анализ суточных показателей АД до лечения показал отсутствие статистически значимой разницы большинства показателей в обеих группах наблюдения. Однако показатель САД в ночной промежуток времени у пациентов с депрессией был статистически значимо выше, чем в группе В, что является прогностически неблагоприятным признаком течения АГ, в том числе более высокого риска развития мозгового инсульта. Через 4 недели лечения наблюдалось достоверное снижение показателей как в дневное, так и в ночное время в обеих группах наблюдения. Однако эффективность сопоставимой антигипертензивной терапии различалась, в группе пациентов с депрессией все суточные показатели АД были статистически значимо выше, чем в группе В были (Табл. 1).

На фоне терапии также различалась эффективность коррекции показателей вариабельности АД в исследуемых группах (таблица 2).

На фоне терапии с использованием трехкомпонентной терапии АГ в обеих группах статистически значимо снизились показатели вариабельности систолического АД за сутки и в течение дневного периода. Также в группе А и группе В статистически значимо снизились показатели вариабельности систолического АД в течение ночного периода, вариабельности ДАД в течение суток и в ночной промежуток, однако степень достоверности достигнутых показателей по данным параметрам в исследуемых группах отличалась.

Снижение ВАР ДАД днем и всех показателей вариабельности пульсового АД у пациентов, имеющих проявления депрессии, не было статистически значимым, в отличие от пациентов группы В. При этом, как видно из таблицы 2, большинство показателей вариабельности АД у пациентов группы А были статистически значимо выше, чем у пациентов, не имеющих депрессии.

Тщательный повторный анализ анамнеза паци-

Табл. 1

Показатели СМАД	Группа А		Группа В	
	До лечения	Через 4 недели	До лечения	Через 4 недели
САД	139,24 ± 1,31	132,16 ± 1,8*	137,21 ± 1,99	121,28 ± 1,73* **
САДд	141,31 ± 0,95	137,16 ± 1,46*	143,14 ± 0,99	126,24 ± 1,53* **
САДн	134,31 ± 1,24	129,58 ± 1,5* **	131,41 ± 2,08	114,93 ± 1,51* **
ДАД	87,28 ± 1,31	79,32 ± 1,25*	86,38 ± 1,31	73,17 ± 1,14* **
ДАДд	88,09 ± 1,14	81,21 ± 1,55*	86,28 ± 1,31	75,14 ± 1,16* **
ДАДн	80,27 ± 0,74	73,05 ± 1,03*	79,03 ± 1,5	67,31 ± 1,42* **
СрАД	102,28 ± 2,18	97,47 ± 2,09*	101,45 ± 2,41	88,34 ± 1,91* **
СрАДд	107,16 ± 1,71	101,26 ± 1,66*	106,21 ± 1,74	91,45 ± 2,17* **
СрАДн	96,68 ± 1,38	89,21 ± 1,78*	97,24 ± 1,72	82,34 ± 2,18* **

Примечание:

* – показатель статистически значимо меньше среднего до лечения ($p < 0,05$)** – среднее значение показателя в группе В статистически значимо различается от среднего значения в группе А ($p < 0,05$)

Табл. 2

Показатели СМАД	Группа А		Группа В	
	До лечения	Через 4 недели	До лечения	Через 4 недели
ВАР САД сутки	17,26 ± 1,1	14,42 ± 0,96*	15,4 ± 1,22	10,10 ± 0,77* **
ВАР САД день	16,0 ± 0,94	13,32 ± 1,42*	17,24 ± 1,24	12,17 ± 1,34* **
ВАР САД ночь	12,93 ± 0,77	11,97 ± 0,85*	11,31 ± 1,47	9,72 ± 1,16* **
ВАР ДАД сутки	13,27 ± 1,39	11,89 ± 0,00*	13,24 ± 1,21	10,62 ± 1,32* **
ВАР ДАД день	15,32 ± 1,0	14,95 ± 0,91	15,24 ± 1,18	9,52 ± 1,09* **
ВАР ДАД ночь	9,22 ± 1,0	8,11 ± 1,05*	8,38 ± 1,12	6,72 ± 1,18* **
ВАР PsАД сутки	17,74 ± 1,42	17,47 ± 1,54	17,31 ± 1,34	16,79 ± 1,26*
ВАР PsАД день	10,74 ± 0,87	9,63 ± 0,9	11,31 ± 1,73	9,83 ± 1,17*
ВАР PsАД ночь	11,77 ± 1,23	10,53 ± 1,07	13,14 ± 1,55	11,93 ± 1,6*

Примечание:

* – показатель статистически значимо меньше среднего до лечения ($p < 0,05$)** – среднее значение показателя в группе В статистически значимо различается от среднего значения в группе А ($p < 0,05$)

ентов, не достигших контроля АД, показал в группе А выраженное снижение приверженности к полученным рекомендациям. Так, в 80,7% случаев наблюдения пациенты с проявлениями депрессии нарушали регулярность приема препаратов. Также пациенты с депрессией отрицательно относились к рекомендациям о необходимости модификации образа жизни и коррекции факторов кардиоваскулярного риска, недооценивая важность их влияния на прогноз и течение заболевания.

Повторная оценка по данным опросника Бека симптомов депрессии у пациентов группы А не показала достоверного улучшения. Средний уровень баллов по шкале Бека при повторной оценке у пациентов в группе А составил $21,12 \pm 1,31$ ($p > 0,05$). В последующем пациенты группы А, не достигшие контроля АД, были переведены на высокодозовую

фиксированную комбинацию трех антигипертензивных препаратов, части пациентов к лечению добавлен четвертый препарат из резервных групп. Пациентам группы А, не достигшим контроля АД, после консультации специалиста назначена терапия антидепрессантами.

Выводы

У 38,2% пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и постковидным синдромом наблюдались проявления депрессии, что позволяет рассматривать наличие депрессивных расстройств как возможный фактор риска снижения эффективности антигипертензивной терапии.

У пациентов с депрессией эффективность трехкомпонентной антигипертензивной терапии была

достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения и позволила достичь целевого уровня АД только в 19,2% случаев наблюдения, что требует своевременной диагностики и лечения депрессии.

У пациентов с депрессией в 80,7% случаев наблюдения наблюдалась низкая приверженность к проводимой терапии, что также снижало эффективность контроля АД.

Литература

1. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021;7-8:3-96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>
2. 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. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801
3. Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf
4. Теплова Н.В., Гришин А.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19. Медицинский алфавит. 2020;(22):56-59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-22-56-59>
5. Коростовцева А.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2020; 26(2):124-132. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132
6. Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19. Системные гипертензии. 2020; 17(3):35-41. doi:10.26442/2075082X.2020.3.200362
7. Пизова Н.В., Пизов А.В. Депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство при новой коронавирусной инфекции. Лечебное дело. 2020;1; 82-88. doi:10.24411/2071-5315-2020-12197
8. Островский Д.И., Пванова Т.И. Влияние новой коронавирусной инфекции Covid-19 на психическое здоровье человека (обзор литературы). Омский психиатрический журнал. 2020;2-IS(24):2-10. doi:10.24411/2412-8805-2020-10201
9. Винокуров Е.В., Собянников В.С., Рычкова А.В. Взаимосвязь депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. Acta biomedical scientifica/2017;2(5):124-128. Doi:10.12737/article_59e8bd26de45e8.00423846
10. Harshfield E.L., Pennells L., Schwartz J. E., et al. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. JAMA. 2020;324(23):2396-2405. doi:10.1001/jama.2020.23068.
11. Pan A., Sun Qi, Okereke O.I. et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality. A meta-analysis and systematic review [JAMA 2011.-Vol 306.- No.11.p.1241-1249. doi: 10.1001/jama.2011.1282.

Ожирение как возможный фактор риска развития и прогрессирования генерализованного пародонтита

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

Obesity as a possible risk factor for the development and progression of generalized periodontitis

D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley

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

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, генерализованный пародонтит, лептин

Резюме

Ожирение как возможный фактор риска развития и прогрессирования генерализованного пародонтита

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

Цель исследования: изучение особенностей клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта у больных с ожирением и их взаимосвязи с уровнем лептина в сыворотке крови.

Материал и методы: Обследовано 96 пациентов в возрасте 40-62 лет (средний возраст 51,3 года), из них 52 мужчины и 44 женщины, имеющих индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Пациенты разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и полу. В первую группу вошли 49 пациентов, имеющих признаки инсулинорезистентности. Во вторую группу исследования были включены 47 пациентов с ожирением, не имеющих клинических критериев инсулинорезистентности.

Результаты: В первой группе пациентов с ожирением, сопровождающимся инсулинорезистентностью в 100% случаев были выявлены клинические признаки генерализованного пародонтита хронического течения, I-II степени. Во второй группе исследования аналогичные клинические признаки генерализованного пародонтита хронического течения, I-II степени были установлены у 37 (78,7%) пациентов. Клиническое течение генерализованного пародонтита у пациентов с ожирением, сопровождающимся инсулинорезистентностью характеризовалось более выраженными патологическими изменениями воспалительного характера в тканях пародонта. Наблюдалось достоверное увеличение провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α и снижение ИЛ-4 и секретор-

Крючков Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия 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, Институт «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 Института «Медицинская академия 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, Институт «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 Института «Медицинская академия 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, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

ного IgA в ротовой жидкости и сыворотке крови. Состояние микроциркуляторного русла тканей пародонта характеризовалось выраженным повышением периферического сопротивления, вазоконстрикцией артериального русла и обеднением кровоснабжения тканей пародонта. У пациентов с инсулинорезистентностью наблюдалось достоверное увеличение содержания лептина в сыворотке крови. Увеличение уровня лептина и показателя индекса НОМА коррелировало с основными клинико-лабораторными и функциональными показателями состояния тканей пародонта.

Выводы: при сравнительной оценке состояния тканей пародонта выявлено, что ожирение, сопровождающееся развитием инсулинорезистентности, ассоциируется с более высоким риском формирования генерализованного пародонтита хронического течения. На фоне инсулинорезистентности состояние тканей пародонта характеризуется выраженными воспалительными изменениями, дисбалансом в системе цитокиновой регуляции, взаимосвязанными с изменениями метаболизма жировой ткани. У пациентов с ожирением, сопровождающимся развитием инсулинорезистентности, наблюдается статистически значимое увеличение содержания лептина в сыворотке крови ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем лептина в сыворотке крови и клинико-лабораторными показателями активности воспаления в пародонте. Выраженность изменений клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта при формировании генерализованного пародонтита у пациентов с ожирением коррелирует с увеличением индекса НОМА.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, генерализованный пародонтит, лептин

Abstract

Obesity as a possible risk factor for the development and progression of generalized periodontitis

D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley

The purpose of the study: to study the features of clinical, laboratory and functional indicators of the condition of periodontal tissues in obese patients, and their relationship with the level of leptin in blood serum.

Material and methods: 96 patients aged 40-62 years (mean age 51.3 years) were examined, 52 of them men and 44 women with a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m². The patients were divided into two groups comparable in age and gender. The first group included 49 patients with signs of insulin resistance. The second group of the study included 47 obese patients who do not have clinical criteria for insulin resistance.

Results: In the first group of patients with obesity accompanied by insulin resistance in 100% of cases, clinical signs of generalized periodontitis of chronic course, I-II degree, were revealed. In the second group of the study, similar clinical signs of generalized periodontitis of chronic course, grade I-II were found in 37 (78.7%) patients. The clinical course of generalized periodontitis in obese patients accompanied by insulin resistance was characterized by more pronounced pathological changes of an inflammatory nature in periodontal tissues. There was a significant increase in proinflammatory cytokines IL-6, TNF- α and a decrease in IL-4 and secretory IgA in oral fluid and blood serum. The state of the microcirculatory bed of periodontal tissues was characterized by a pronounced increase in peripheral resistance, vasoconstriction of the arterial bed and depletion of blood supply to periodontal tissues. In patients with insulin resistance, there was a significant increase in the content of leptin in the blood serum. The increase in the level of leptin and the index of the HOMA index correlated with the main clinical, laboratory and functional indicators of the state of periodontal tissues.

Conclusions: a comparative assessment of the condition of periodontal tissues revealed that obesity, accompanied by the development of insulin resistance, is associated with a higher risk of the formation of generalized chronic periodontitis. Against the background of insulin resistance, the condition of periodontal tissues is characterized by pronounced inflammatory changes, an imbalance in the cytokine regulation system, interrelated with changes in the metabolism of adipose tissue. In patients with obesity, accompanied by the development of insulin resistance, there is a statistically significant increase in the content of leptin in the blood serum ($p < 0.05$). A direct correlation between the level of leptin in the blood serum and clinical and laboratory indicators of the activity of inflammation in the periodontium was established. The severity of changes in clinical, laboratory and functional parameters of periodontal tissues during the formation of generalized periodontitis in obese patients correlates with an increase in the HOMA index.

Keywords: obesity, insulin resistance, generalized periodontitis, leptin.

Ожирение, характеризуется не только избыточным накоплением жировой ткани в организме, но и, являясь весомым фактором риска ряда других хронических заболеваний, представляет угрозу здоровью [1,2]. Тенденция заболеваемости ожирением характеризуется неуклонным увеличением, и по прогнозам, к 2030 году около 60% населения мира могут иметь избыточный вес или ожирение [3]. В Российской Федерации на начало 2016 года доля лиц с ожирением составила 26,2%, а с избыточной массой тела – 62,0% [4].

В Национальных клинических рекомендациях 2020 г. по диагностике, лечению, профилактике ожирения обращается внимание на то, что в патогенезе заболевания важную роль играют системные гормональные, нейротрансмиттерные нарушения, а также количественные и качественные изменения кишечной микробиоты [5, 6]. Эти факторы способствуют гипертрофии и гиперплазии адипоцитов и развитию хронического воспаления, а также изменению секреторной функции жировой ткани и продукции адипокинов [7]. В свою очередь, развитие хронического воспаления жировой ткани провоцирует формирование инсулинорезистентности (ИР) [8, 9].

Инсулинорезистентность и генерализованный пародонтит (ГП) характеризуются рядом единых патогенетических изменений, способствуют активации системного провоспалительного ответа, развитию эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса, изменению вегетативной регуляции, что позволяет предположить вероятность раннего вовлечения у больных с ожирением в патологический процесс тканей пародонта [10, 11].

Состояние ИР способствует снижению концентрации лептиновых рецепторов и повышению лептина в крови, а также изменению его эффектов. Он приобретает свойства активировать воспаление, стимулировать кальцификацию сосудов, инициировать оксидативный стресс, повышать тонус симпатической нервной системы, изменять цитокиновую регуляцию, что также способствует развитию воспалительных поражений [12].

Цель исследования

Изучение особенностей клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта у больных с ожирением и их взаимосвязи с уровнем лептина в сыворотке крови.

Материал и методы

Обследовано 96 пациентов в возрасте 40-62 лет (средний возраст 51,3 года), из них 52 мужчины и 44 женщины, имеющих индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. В первую группу вошли 49 пациентов, имеющих признаки инсулинорезистентности. Критериями включения в первую

группу были: ИМТ ≥ 30 кг/м²; преобладание висцерального жира над подкожным; индекс НОМА $\geq 2,52$; показатель глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л; содержание триглицеридов $\geq 1,70$ ммоль/л; соотношение окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ) более 0,9 у мужчин и 0,85 у женщин. Во вторую группу исследования были включены 47 пациентов с ожирением, не имеющих клинических критериев инсулинорезистентности: ИМТ ≥ 30 кг/м²; преобладание подкожного жира над висцеральным; индекс НОМА менее 2,52; показатель глюкозы крови натощак менее 5,6 ммоль/л; содержание триглицеридов менее 1,70 ммоль/л; соотношение ОТ/ОБ $\leq 0,9$ у мужчин и $\leq 0,85$. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Пациентам проводилось клиническое исследование с использованием основных (жалобы, анамнез, объективное обследование) и дополнительных методов исследования. Гигиеническое состояние полости рта оценивали с использованием упрощенного гигиенического индекса Грина-Вермиллиона (ОHI-S). На основании показателей индекса гингивита (РМА) по Рамта оценивали выраженность воспаления в тканях пародонта. С целью изучения распространенности и интенсивности поражения, степени деструкции тканей пародонта использовали пародонтальный индекс (PI) по Russel. Состояние микрососудов оценивали с помощью индекса кровоточивости (ИК) по методике, предложенной Н.Р.Мучлеманн.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием микропланшетного фотометра для ИФА LabLine-022 (Австрия) в ротовой жидкости определялись уровни интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , секреторного иммуноглобулина А (SIgA); в сыворотке крови – уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4, иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG. С этой целью применялись наборы реактивов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-1бета-ИФА-БЕСТ», ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия.

С целью оценки структурно-функционального состояния костной ткани скелета использовалось остеоденситометрическое исследование минеральной плотности костной ткани пяточной кости. Исследования проводили с использованием ультразвукового денситометра «Sunlight Omnisence 7000 S» (Израиль). Анализировали такие показатели, как скорость распространения ультразвуковой волны, Z-критерий, T-критерий.

Региональные изменения процессов микроциркуляции оценивали с использованием метода реопародонтографии. При этом анализировали качественные и количественные амплитудные показатели реопародонтограмм. Рассчитывались реографический индекс (РИ), показатель тонуса сосудов (ПТС), индекс эластичности (ИЭ), индекс периферического сопротивления (ИПС),

Диагноз ГП устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев, согласно классификации заболеваний пародонта Данилевского Н.Ф.

Метаболизм жирового обмена анализировали с учетом уровня гормона жировой ткани – лептина. Количественное определение лептина в сыворотке крови проводилось с применением наборов DRG Leptin ELISA (Германия) методом ИФА. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica V.6.

Результаты и их обсуждение

В первой группе пациентов с ожирением, сопровождающимся ИР в 100% случаев, были выявлены клинические признаки генерализованного пародонтита хронического течения, I-II степени. Во второй группе исследования аналогичные клинические признаки генерализованного пародонтита хронического течения, I-II степени были установлены у 37 (78,7%) пациентов.

В обеих группах исследования наблюдалась одинаковая степень тяжести ГП, но у пациентов первой группы наблюдалось достоверно больше зубных отложений, чем в группе пациентов без проявлений ИР, имело место активное отложение зубного налета. Были выявлены достоверно большая частота, чем во второй группе, жалоб на кровоточивость и болезненность десен, достоверно более высокий ($p < 0,05$) уровень таких клинических стоматологических индексов, как ОН-С, PI, РМА, ИК, по данным ортопантомографии более глубокое поражение альвеолярных отростков.

У пациентов с ожирением и ИР развитие воспалительных изменений в тканях пародонта формировалось в условиях системного дисбаланса цитокиновой регуляции, реализующегося, в том числе, и в изменениях соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости. Наблюдалась активация провоспалительных цитокинов и подавление активности противовоспалительных цитокинов. Уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных первой группы – ($287,88 \pm 14,15$ пкг/мл) выражено отличался, и был статистически значимо выше, чем в группе пациентов с ожирением без ИР ($255,22 \pm 12,42$ пкг/мл, $p < 0,05$). Содержание ФНО- α в первой группе составляло ($201,56 \pm 8,96$ пкг/мл) и превышало уровень данного цитокина в ротовой жидкости пациентов второй группы в 1,2 раза ($159,25 \pm 8,86$ пкг/мл, $p < 0,05$).

Сопоставляя характер выявленных изменений с соотношением аналогичных цитокинов в сыворотке крови, было доказано, что течение ГП на фоне ИР сопровождается более выраженным системным цитокиновым дисбалансом. У больных данной группы наблюдалось значительное превышение уровня всех исследуемых противовоспалительных цитокинов, сочетающееся со снижением ИЛ-4, по сравне-

нию с группой пациентов с ожирением, не имеющих клинических признаков ИР.

Анализируя цитокиновый дисбаланс в первой группе и второй группе, нами также были выявлены его особенности у больных с ИР. Так, уровни ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-4 статистически значимо отличались в первой группе от таковых во второй группе. Содержание ИЛ-6 в первой группе было в 1,5 раза выше, чем во второй группе ($37,75 \pm 6,32$ пкг/мл, $p < 0,05$), уровень ФНО- α в первой группе ($31,09 \pm 1,81$ пкг/мл) достоверно (в 1,7 раза) превышал данный показатель во второй группе ($18,21 \pm 2,76$ пкг/мл, $p < 0,05$), уровень ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов с ожирением и ИР ($9,08 \pm 0,31$ пкг/мл) был в 1,2 раза ниже, чем у пациентов с ожирением без ИР ($11,15 \pm 0,28$ пкг/мл, $p < 0,05$).

Выявленные особенности изменений соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости и сыворотке крови позволяют прийти к выводу, что у пациентов с ИР в развитии воспалительного ответа значительная роль принадлежит ИЛ-6 и ФНО- α , синтезируемым адипоцитами, что подтверждает взаимосвязь цитокинового дисбаланса с нарушениями метаболизма жировой ткани у данного контингента больных.

Учитывая, что ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-4 являются локальными регуляторами процессов остеобластогенеза и резорбции костной ткани, выявленный характер изменений соотношения в системе цитокинов способствует также активации процессов резорбции альвеолярной кости.

Выраженное снижение уровня ИЛ-4 в ротовой жидкости и сыворотке крови больных первой группы нами рассматривалось как неблагоприятный прогностический признак, свидетельствующий о прогрессировании патологического процесса в пародонте, подавлении способности ИЛ-4 нивелировать провоспалительные эффекты других цитокинов, снижении активности местного иммунитета.

Исследование уровня секреторного IgA показало, что у больных с ожирением и ИР формирование ГП сопровождается выраженным снижением уровня гуморального иммунитета, с достоверным угнетением эффективности местного иммунитета. У больных первой группы уровень SIgA был в 1,45 раза ниже, чем у лиц второй группы ($p < 0,05$).

Оценка показателей гуморального звена иммунитета позволила выявить достоверные отличия в выраженности дисгаммаглобулинемии у больных генерализованным пародонтитом в сочетании с синдромом ИР. Данная дисгаммаглобулинемия характеризовалась существенным превышением иммуноглобулинов М и G над уровнем иммуноглобулина А и сопровождалась снижением до нижней границы нормы концентрации IgA. Данные изменения, сочетающиеся с статистически значимым снижением уровня секреторного IgA, свидетельствовали о напряженности гуморальных факторов как в общем, так и в местном иммунитете.

Изучение особенностей структурно-функцио-

нального состояния микроциркуляторного русла тканей пародонта у пациентов с ожирением и ИР выявило глубокие изменения процессов микроциркуляции, которые характеризовались выраженным повышением периферического сопротивления, вазоконстрикцией артериального русла и обеднением кровоснабжения тканей пародонта. У больных первой группы наблюдались значительные изменения качественных, количественных показателей и конфигурации реопародонтограмм. Реографическая кривая всех пациентов первой группы характеризовалась пологой анакротой, сглаженной вершиной, аномальным расположением дикротического зубца, что свидетельствовало об изменении тонуса и эластических свойств сосудистой стенки микроциркуляторного русла пародонта.

При оценке количественных показателей реопародонтограмм было выявлено статистически значимое снижение показателя РИ в первой группе по сравнению с пациентами с ожирением без признаков ИР ($0,052 \pm 0,01$ и $0,057 \pm 0,001$ Ом, соответственно, $p < 0,05$), что отражало выраженное снижение кровенаполнения микроциркуляторного русла пародонта при формировании ГП у лиц с синдромом ИР.

Индекс периферического сопротивления, характеризующий сопротивление току крови в сосудистом регионе пародонта, и показатель тонуса сосудов у пациентов с ожирением и ИР были статистически значимо выше, чем во второй группе. ИПС в первой группе составлял ($90,53 \pm 1,39\%$), во второй группе – ($83,06 \pm 1,44\%$, $p < 0,05$). ПТС в первой группе ($17,19 \pm 0,25\%$) так же был статистически значимо выше, чем у пациентов с ожирением без ИР ($15,87 \pm 0,36\%$, $p < 0,05$).

По данным ультразвуковой остеоденситометрии статистически значимых отличий в показателях минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах выявлено не было. Но, в обеих группах пациентов с ожирением нами выявлено в среднем в 45,31% снижение минеральной плотности костной ткани, что обосновывает профилактическое применение у данного контингента больных в комплексном лечении ГП остеотропных препаратов.

С целью оценки влияния нарушений метаболизма жировой ткани на патогенетические механизмы формирования ГП, нами был изучен у больных основной группы уровень лептина, являющегося чувствительным маркером тяжести ИР. Нами была поставлена задача оценить корреляционные взаимосвязи уровня лептина и показателей воспаления, эффективности гуморального иммунитета, состояния микроциркуляции, минеральной плотности костной ткани.

У пациентов с ИР наблюдалось достоверное увеличение содержания лептина в сыворотке крови ($p < 0,05$), как по сравнению с нормальными показателями, так и по сравнению с уровнем лептина во второй группе пациентов. Проведение корреляционного анализа позволило установить сильную по-

ложительную корреляционную зависимость уровня лептина в сыворотке крови и содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β ($r=0,75$, $p<0,01$), ИЛ-6 ($r=0,78$, $p<0,01$), IgG ($r=0,8$, $p<0,01$). Корреляционная связь уровня лептина и содержания в сыворотке крови ИЛ-4, IgA носила характер сильной отрицательной ($r=-0,7$ и $r=-0,81$, при $p<0,01$, соответственно). Корреляция между уровнем лептина и содержанием ФНО- α и IgA была менее выражена, являлась средней положительной ($r=0,56$, при $p<0,01$) и умеренной положительной ($r=0,47$ при $p<0,01$), соответственно. Анализируя корреляционные взаимосвязи между уровнем лептина и содержанием исследуемых цитокинов в ротовой жидкости нами была установлена с ИЛ-6 и ФНО – α сильная положительная корреляционная зависимость ($r=0,72$ и $r=0,71$, соответственно, при $p<0,01$), а с ИЛ-4 – сильная отрицательная корреляционная зависимость ($r=-0,74$, $p<0,01$).

Была выявлена прямо пропорциональная зависимость между выраженностью гиперлептинемии и стоматологическими индексами, отражающими интенсивность воспалительного процесса в тканях пародонта, процессы образования пародонтальных карманов с последующей резорбцией альвеолярной кости.

Также установлено, что уровень лептина обратно пропорционален количественному уровню реологических индексов, отражающих степень кровенаполнения сосудов пародонта во время систолы и эластичность сосудистых стенок. Так, корреляционная связь между уровнем лептина в сыворотке крови и показателями РИ и ИЭ была сильной отрицательной ($r=-0,78$ и $r=-0,79$ соответственно, $p<0,01$).

При увеличении уровня лептина, реологические индексы, характеризующие периферическое сосудистое сопротивление и степень тонического напряжения стенок сосудов прямо пропорционально возрастали.

Полученные результаты корреляционного анализа позволили нам прийти к выводу, что выраженность гиперлептинемии может быть расценена как фактор риска развития и прогрессирования ГП.

Проведенный корреляционный анализ также показал, что изменения клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта при формировании ГП у пациентов первой группы ассоциировались с выраженностью ИР. Так, с увеличением индекса НОМА прямо пропорционально возрастали показатели всех исследуемых клинических пародонтологических индексов, содержание провоспалительных цитокинов как в ротовой жидкости, так и сыворотке крови, уровни IgM и G.

Корреляционная связь индекса НОМА и содержания ИЛ-4, IgA и его секреторной фракции – SIgA носила характер средней отрицательной.

Были установлены достаточно тесные корреляционные взаимосвязи выраженности ИР и количественных амплитудных показателей РПГ. Выявлено,

что индекс НОМА обратно пропорционален количественному уровню реологических индексов, отражающих эластичность и кровенаполнение сосудов пародонта и прямо пропорционален показателям периферического сосудистого сопротивления и степени тонического напряжения стенок сосудов.

Выводы

При сравнительной оценке состояния тканей пародонта выявлено, что ожирение, сопровождающееся развитием инсулинорезистентности, ассоциируется с более высоким риском формирования генерализованного пародонтита хронического течения. На фоне инсулинорезистентности состояние тканей пародонта характеризуется выраженными воспалительными изменениями, дисбалансом в системе цитокиновой регуляции, взаимосвязанными с изменениями метаболизма жировой ткани.

У пациентов с ожирением, сопровождающимся развитием инсулинорезистентности, наблюдается статистически значимое увеличение содержания лептина в сыворотке крови ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем лептина в сыворотке крови и клинико-лабораторными показателями активности воспаления в пародонте.

Выраженность изменений клинических, лабораторных и функциональных показателей состояния тканей пародонта при формировании генерализованного пародонтита у пациентов с ожирением коррелирует с увеличением индекса НОМА.

Литература

1. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2013.
2. Biddle S., Bengoechea E., Pedisic Z., et al. Screen Time, Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review of Reviews. *Curr Obes Rep.* 2017; 6(2): 134-147.
3. Kelly T., Yang W., Chen C.S., et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008 Sep; 32(9): 1431-7.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19(2): 104-112.
5. Ожирение. Национальные клинические рекомендации 2020 г. Российская ассоциация эндокринологов. Общество бариатрических хирургов. Утверждены Минздравом РФ. Доступно по: http://disuria.ru/_ld/9/990_ker20E66mz.pdf
6. Zhi C., Huang J., Wang J., et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; Jul 31. doi: 10.1007/s10096-019-03623-x.
7. Kadowaki T., et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006; 116: 1784-1792.
8. Bell J.A., Kivimaki M., Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity reviews.* 2014; 15(6): 504-515/
9. Барсуков П.А., Демина А.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции. *РМЖ.* 2021; 2:26-30.
10. Marchetti E., Monaco A., Procaccini L., Mummolo S. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism.* 2012; 9:88.
11. Ермолаева А.А., Пишкин А.Н., Пеньковой Е.А., Шевелева Н.А., Шевелева М.Н. Роль ожирения в развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта. *Институт стоматологии.* 2017; 75 (2): 38-39.
12. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. О биологической роли лептина. *Научное обозрение. Биологические науки.* 2021; 1:32-38.

Клиническая характеристика пациентов с саркоидозом и синдромом раздраженного кишечника

Н.Е. Моногарова, А.А. Зейналова, К.Н. Бородий, Ю.В. Забазнова, А.В. Юрьева, Н.С. Джоджишвили

Clinical characteristics of patients with sarcoidosis and irritable bowel syndrome

N.E. Monogarova, A.A. Zeinalova, K.N. Borodiy, Yu.V. Zabaznova, A.V. Yuryeva, N.S. Jojishvili

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г. Донецк, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, г. Донецк, ГБУ «Городская клиническая больница № 5 г. Макеевки», г. Макеевка

Ключевые слова: саркоидоз, синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста, коморбидность, фактор некроза опухоли альфа

Резюме

Клиническая характеристика пациентов с саркоидозом и синдромом раздраженного кишечника

Н.Е. Моногарова, А.А. Зейналова, К.Н. Бородий, Ю.В. Забазнова, А.В. Юрьева, Н.С. Джоджишвили

Заболевания пульмонологического и гастроэнтерологического профиля нередко в том или ином варианте сочетаются друг с другом, что ставит перед лечащим врачом сложные задачи. В частности, нередки случаи коморбидности саркоидоза органов дыхания и синдрома раздраженного кишечника. Целью данного исследования стала оценка клинико-лабораторных и функциональных параметров у больных саркоидозом органов дыхания в сочетании с синдромом раздраженного кишечника. У пациентов с указанной коморбидной патологией было отмечено достоверное снижение всех показателей, характеризующих физическое и психическое здоровье, с выраженными изменениями по показателю боли. По результатам водородного дыхательного теста с лактулозой, частота выявления синдрома избыточного бактериального роста у всех пациентов с хроническим течением саркоидоза органов дыхания оказалась выше, чем в группе контроля. Однако в отношении больных без коморбидной патологии различия были недостоверны. В то же время при наличии у пациентов с саркоидозом органов дыхания синдрома раздраженного кишечника синдром из-

Моногарова Надежда Егоровна — д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». 283099, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: Kaf.vnutr_med@mail.ru

Зейналова Адила Адильовна — врач-ординатор пульмонологического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения. 283099, г. Донецк, пр. Ильича, 14. E-mail: Kaf.vnutr_med@mail.ru

Бородий Ксения Николаевна — к.мед.н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». 283099, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: ksunka0101@yandex.ru. +380713400290 (тел.+Viber)

Забазнова Юлия Владимировна — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». 283099, г. Донецк, пр. Ильича, 16. il.yulia.2019.07.26@gmail.com

Юрьева Алина Викторовна — к.мед.н., врач-ординатор гастроэнтерологического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения. 283099, г. Донецк, пр. Ильича, 14. E-mail: Kaf.vnutr_med@mail.ru

Джоджишвили Нателла Стамбеловна — главный внештатный городской гастроэнтеролог г. Макеевки, главный врач ГБУ «Городская клиническая больница №5 г. Макеевки», 86114, г. Макеевка, ул. Больничная, 1. E-mail: Kaf.vnutr_med@mail.ru

быточного бактериального роста был диагностирован в 90% случаев, что было достоверно выше по сравнению с группой больных без коморбидной патологии и группой контроля. При анализе цитокинового профиля в обеих группах пациентов с саркоидозом было отмечено статистически значимое повышение уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), что, несмотря на отсутствие достоверных отличий между этими группами, подтверждает участие ФНО- α и ИЛ-6 в механизмах развития указанных коморбидных заболеваний. Достоверное увеличение активности ангиотензинпревращающего фермента в обеих группах больных саркоидозом было расценено, прежде всего, как отображение активности гранулематозного процесса. Таким образом, наличие синдрома раздраженного кишечника у пациентов с саркоидозом органов дыхания требует тщательного планирования лечебно-диагностических программ, учитывающих нюансы указанных коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: саркоидоз, синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста, коморбидность, фактор некроза опухоли альфа

Abstract

Clinical characteristics of patients with sarcoidosis and irritable bowel syndrome

N.E. Monogarova, A.A. Zeynalova, K.N. Borodiy, Yu.V. Zabaznova, A.V. Yuryeva, N.S. Jojishvili

Diseases of the pulmonological and gastroenterological profile are often combined with each other in one form or another, which poses difficult tasks for the attending physician. In particular, cases of comorbidity of respiratory sarcoidosis and irritable bowel syndrome are frequent. The aim of this study was to evaluate clinical, laboratory and functional parameters in patients with respiratory sarcoidosis in combination with irritable bowel syndrome. In patients with this comorbid pathology, there was a significant decrease in all indicators characterizing physical and mental health, with pronounced changes in pain. According to the results of the hydrogen breath test with lactulose, the incidence of bacterial overgrowth syndrome in all patients with chronic respiratory sarcoidosis was higher than in the control group. However, in relation to patients without comorbid pathology, the differences were not significant. At the same time, if patients with respiratory sarcoidosis had irritable bowel syndrome, bacterial overgrowth syndrome was diagnosed in 90% of cases, which was significantly higher compared to the group of patients without comorbid pathology and the control group. Based on the analysis of the cytokine profile in both groups of patients with sarcoidosis, a statistically significant increase in the level of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) was noted. This, despite the absence of significant differences between these groups, confirms the involvement of TNF- α and IL-6 in the mechanisms of development of these comorbid diseases. A significant increase in the activity of angiotensin-converting enzyme in both groups of patients with sarcoidosis was regarded, first of all, as a reflection of the activity of the granulomatous process. Thus, the presence of IBS in patients with respiratory sarcoidosis requires careful planning of diagnostic and treatment programs that take into account the characteristics of these comorbid diseases.

Key words: sarcoidosis, irritable bowel syndrome, bacterial overgrowth syndrome, comorbidity, tumor necrosis factor alpha

Заболевания органов дыхания и пищеварительной системы относятся к числу наиболее распространенных во всем мире и нередко в том или ином варианте сочетаются друг с другом, что ставит перед лечащим врачом сложные задачи. В принципе, о целесообразности комплексного подхода в ведении больных корифеи медицины начали говорить уже много столетий назад. В разные века на разных континентах ученые предпринимали попытки решения одной из важнейших задач: с чего начинать обследование и как расставить приоритеты в лечении пациентов, страдающих одновременно несколькими заболеваниями. Работая в этом ключе, профессор A.R. Feinstein в 1970 г. предложил понятие «коморбидность» (от лат.: «со» — вместе + «morbus» — болезнь) [1]. В дальнейшем комор-

бидность приобрела статус отдельного научно-исследовательского направления и благодаря таким ученым, как H.C. Kraemer, M. van den Akker, A.B. Смулевич и др., получила четкое определение [2].

Термином «коморбидность» обозначают сочетание у одного пациента двух и/или более синдромов (транссиндромная коморбидность) или заболеваний (транснозологическая коморбидность), которые либо патогенетически взаимосвязаны между собой, либо совпадают по времени (хронологическая коморбидность) вне зависимости от активности каждого из них [3]. С клинической точки зрения коморбидность утяжеляет течение заболеваний, усиливая симптоматику каждого из них, что делает ее одной из самых актуальных научно-практических проблем медицины XXI века.

В последние годы практически повсеместно отмечается неуклонный рост распространенности саркоидоза [4] – заболевания, которое само по себе считается одним из самых сложных в плане построения лечебно-диагностического процесса. Несмотря на то, что основной контингент больных с данным диагнозом – лица молодого и среднего возраста [5], проблема коморбидности при саркоидозе стоит достаточно остро. В частности, нередко сочетания саркоидоза и синдрома раздраженного кишечника (СРК), частота встречаемости которого также заметно возросла и в разных странах составляет от 10 до 49% [6, 7]. Патогенез обоих заболеваний носит мультифакторный характер и имеет некоторые общие звенья, включая генетическую предрасположенность. В ряде независимых исследований была подтверждена роль полиморфизма в генах, кодирующих провоспалительные интерлейкины, в развитии и саркоидоза [8, 9, 10], и СРК [11]. Активные разработки в сфере изучения поведения фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) при указанных заболеваниях стали основанием для использования в лечении данной категории больных препаратов, оказывающих ингибирующее или модифицирующее действие на ФНО- α . Так, пентоксифиллин, назначаемый при саркоидозе, способен вызывать дозозависимую супрессию ФНО- α за счет того, что он блокирует внутриклеточную аккумуляцию матричной РНК этого цитокина [12], а комбинированный препарат Колофорт, содержащий в своем составе релиз-активные антитела к ФНО- α , регулирует продукцию ФНО- α и сопряженных с ним цитокинов [13].

Также активно изучается патогенетическая связь СРК с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) [14] и возможность взаимодействия между кишечником и легкими посредством микробиоты (ось «кишка — легкие»). В частности X. Liang и соавт. (2015) указывают на то, что вентиляционно-перфузионные нарушения, наблюдающиеся при хронической патологии органов дыхания, дополнительно способствуют дестабилизации микробного сообщества и активному росту условно-патогенных анаэробов, что может служить одной из причин прогрессирования микробиотических сдвигов в кишечнике [15]. Как следствие, хроническая патология органов дыхания, включая саркоидоз с поражением легочной паренхимы, способна играть роль в развитии СРК через изменение кишечной микробиоты, что указывает на необходимость диагностики СИБР у коморбидных пациентов с саркоидозом органов дыхания и СРК.

Цель работы

Оценить клинико-лабораторные и функциональные параметры у больных саркоидозом органов дыхания и СРК.

Материал и методы

Под наблюдением находились 105 пациентов со II стадией саркоидоза органов дыхания (длительность заболевания в среднем $8,1 \pm 1,3$ года). Морфологически диагноз был подтвержден у 71,2% больных: 35% выполнялась медиастиноскопия с биопсией лимфатических узлов, 39,0% – торакоскопия с биопсией легких, 26% – открытая биопсия легких. В зависимости от наличия/отсутствия симптомов СРК (тошнота, флатуленция, вздутие живота, ощущение распираания в животе, абдоминальная боль, запор и/или диарея) все пациенты с саркоидозом были разделены на 2 группы: группа А – с симптомами СРК ($n=41$), группа Б – без симптомов СРК ($n=64$). Диагноз СРК верифицировали в соответствии с «Римскими критериями IV». В контрольную группу вошли 24 практически здоровых, не имеющих хронической пульмонологической патологии и органических поражений желудочно-кишечного тракта.

Всем пациентам, согласно актуальным клиническим протоколам, проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование, в рамках которого прицельно изучали уровни ФНО- α и интерлейкина-6 (ИЛ-6), активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). С целью установления факта наличия микробиотических изменений в кишечнике выполняли водородный дыхательный тест с лактулозой и посев кала на дисбиоз. Для оценки качества жизни во всех группах использовали опросник SF-36 (The Short Form-36), а для выявления и оценки выраженности гастроэнтерологических симптомов – специфический опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

Математическая обработка полученных данных осуществлялась на IBM-совместимой ЭВМ Pentium II 450 Intel MMX Technology с использованием лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica», рассчитанных на статистическую обработку медицинской информации – пакет Mathcad 7 Professional (Math Soft Inc.1997). Вычисляли среднюю арифметическую (M), ее ошибку (m). При нормальном распределении количественных показателей достоверность различий средних величин двух выборок оценивали по критерию Стьюдента (t), с учетом которого вероятность (p) составляла не менее чем 95%. При изучении возможной взаимосвязи между двумя выборками для оценки степени его силы определяли коэффициент линейной корреляции (r), в других случаях использовали непараметрический Т-критерий Вилкоксона и U-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Согласно опроснику SF-36, у пациентов группы А исходно наблюдалось достоверное снижение всех показателей, характеризующих физическое и психическое здоровье ($p<0,01$), которое было более выраженным по сравнению с группой Б ($p<0,05$). При этом в группе А наиболее явными были изменения

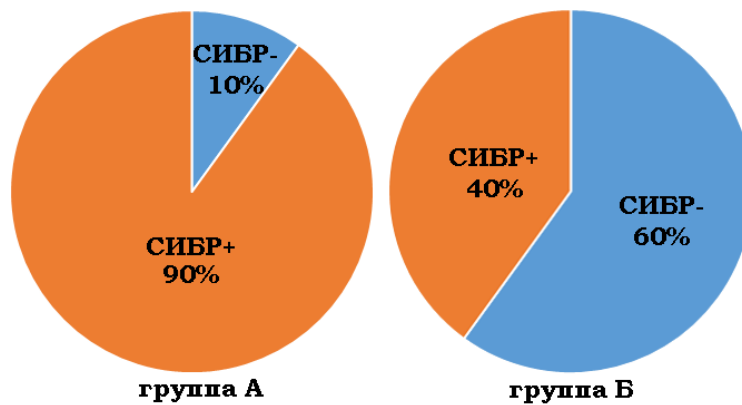


Рис. 1. Частота выявления СИБР по данным водородного дыхательного теста в группах А и Б.

по показателю боли: у больных с коморбидной патологией он составил $19,6 \pm 2,1$ балла, у обследованных из группы контроля – $74,1 \pm 1,8$ балла ($p < 0,05$). Это подтверждалось данными, полученными при помощи опросника GSRS: в группе А исходно болевой синдром присутствовал у всех пациентов и составил $3,67 \pm 0,31$ баллов из 7 возможных, что соответствует болевому синдрому умеренной и выраженной интенсивности. Также у всех больных в этой группе отмечался достаточно выраженный диспептический синдром ($4,02 \pm 0,17$ баллов).

Учитывая возможную патогенетическую связь между саркоидозом органов дыхания и изменением кишечной микробиоты, всем пациентам с целью диагностики СИБР проводился водородный дыхательный тест с лактулозой. По его результатам в группе А СИБР был диагностирован у 37 пациентов (90%), что достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в группе Б, где СИБР обнаружили в 40% случаев (рис. 1). При этом как в группе А, так и в группе Б частота выявления СИБР оказалась значительно выше, чем в группе контроля, однако в отношении группы Б эти различия были недостоверны ($p > 0,05$). Посев кала на

дисбиоз в группе А дал положительные результаты в 78% случаев, в группе Б – в 18,8%.

В плане коморбидности саркоидоза и СРК для нас особый интерес представлял анализ цитокинового профиля обследуемых. Уровень ФНО- α , играющего весомую роль в формировании и поддержании гранулематозного процесса, был существенно повышен в обеих группах пациентов с саркоидозом. При норме 0-8,1 пг/мл в группе А этот показатель в среднем составил $72,49 \pm 5,85$ пг/мл и был несколько выше, чем в среднем по группе Б со средним значением $67,85 \pm 6,22$ пг/мл, однако эти различия оказались недостоверны ($p > 0,05$). При этом как в группе А, так и в группе Б по сравнению с группой контроля, где среднее значение ФНО- α составило $6,21 \pm 2,53$ пг/мл, наблюдалось достоверное повышение этого показателя ($p < 0,01$). Аналогичная тенденция была отмечена и в отношении уровня интерлейкина (ИЛ-6). Различия между группами А и Б оказались недостоверны: в группе А средний показатель ИЛ-6 в периферической крови при норме 0-7,0 пг/мл составил $83,10 \pm 6,47$ пг/мл, в группе Б – $69,23 \pm 8,12$ пг/мл (разница недостоверна – $p > 0,05$),

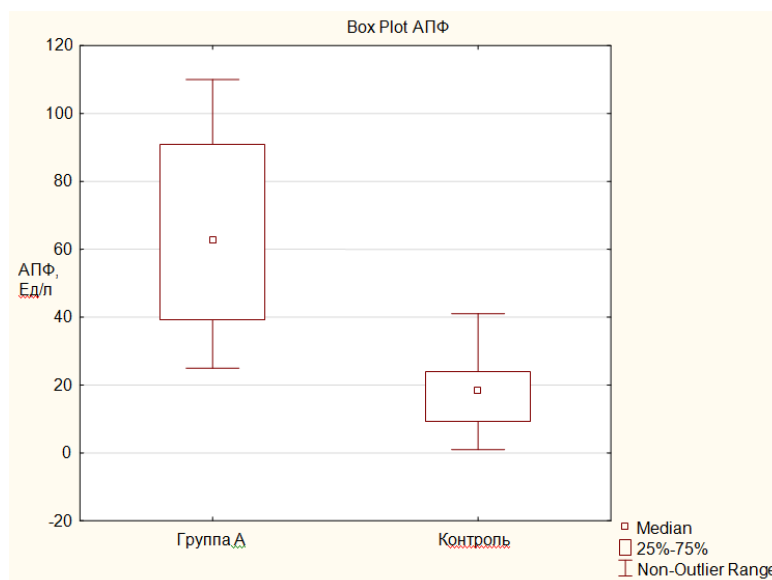


Рис. 2. Показатели АПФ в группе А и группе контроля.

а по сравнению с группой контроля, где среднее значение ИЛ-6 было $3,56 \pm 1,72$ пг/мл, этот показатель оказался достоверно повышен ($p < 0,01$).

Также у пациентов всех групп определяли уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в крови. Учитывая, что этот мембранный белок в большом количестве экспрессируется в том числе пневмоцитами II типа и энтероцитами тонкого кишечника, исследование его показателей может быть полезным с точки зрения оценки активности и саркоидоза, и СРК, сопровождающего нарушением эпителиальной проницаемости кишечного барьера. Согласно нашим данным, в группе А данный показатель находился в пределах от 25 до 110 Ед/л и в среднем составил $65,31 \pm 5,92$ Ед/л, в группе Б – от 25 до 98 Ед/л, в среднем – $63,25 \pm 4,89$ Ед/л (норма – 12,0–68,0 Ед/л). Различия между этими группами оказались недостоверны ($p > 0,05$), но в сравнении с результатами группы контроля (АПФ – $17,69 \pm 2,0$ Ед/л) и в группе А, и в группе Б было отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение активности АПФ. Распределение данных по группе А и группе контроля наглядно представлено на рисунке 2.

Выводы

1. Наличие СРК у пациентов с саркоидозом органов дыхания приводит к достоверному снижению всех показателей, характеризующих физическое и психическое здоровье, что требует тщательного планирования лечебно-диагностических программ, учитывающих нюансы указанных коморбидных заболеваний.

2. Диагностика СИБР необходима в подавляющем большинстве случаев хронического течения саркоидоза ввиду прогрессирования микробиотических сдвигов в кишечнике на фоне длительно сохраняющихся вентиляционно-перфузионных нарушений. Для пациентов, имеющих симптомы СРК на фоне саркоидоза, исследование микробиоты кишечника следует обязательно включать в диагностический алгоритм.

3. Анализ цитокинового профиля позволяет констатировать достоверное увеличение уровней ИЛ-6 и ФНО- α у пациентов с саркоидозом органов дыхания в сочетании с СРК и без такового. Отсутствие значимых отличий по данным показателям между группой больных саркоидозом и СРК и группой пациентов с саркоидозом без СРК не исключает участия этих цитокинов в механизмах развития названных коморбидных заболеваний.

4. Увеличение активности АПФ, прежде всего, является отображением активности процесса при саркоидозе, что сопряжено с повышенным синтезом этого белка эпителиоидными клетками гранул.

Литература

1. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chronic Dis.* 1970; 23(7):455–468.
2. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б. и др. Частота

и структура коморбидных состояний у пациентов с множественной миеломой по данным городского гематологического центра г. Новосибирска. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2014; 34(6):47–53.

3. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat. Med.* 1955; 14(8):721–733. doi: 10.1002/sim.4780140803.

4. Визель И.Ю., Визель А.А., Шакирова Г.Р. и др. Характеристика популяции больных саркоидозом в Республике Татарстан: результаты многолетнего мониторинга. *Медицинский совет.* 2018; 19:126–129. doi: 10.21518/2079-701X-2018-19-126-129.

5. Саркоидоз. Клинические рекомендации. М.: 2019; 47 с. URL: https://spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf.

6. Пивакин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27(5):76–93 doi:10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.

7. Ron Y. Irritable bowel syndrome: epidemiology and diagnosis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2003; 4:244–250.

8. Лазарева Н.М., Баранова О.П., Кудрявцев И.В. и др. Особенности цитокинового профиля при саркоидозе. *Медицинская иммунология.* 2020; 22(5):993–1002. doi:10.15789/1563-0625-FOC-2064.

9. Barna B.P., Judson M.A., Thomassen M.J. Inflammatory pathways in sarcoidosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1304:39–52. doi:10.1007/978-3-030-68748-9_3.

10. Zhang H., Costabel U., Dai H. The role of diverse immune cells in sarcoidosis. *Front. Immunol.* 2021; 12:788502. doi:10.3389/fimmu.2021.788502.

11. Radovanovic-Dinic B., Tesic-Rajkovic S., Grgov S. et al. Irritable bowel syndrome – from etiopathogenesis to therapy. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2018; 162(1):1–9. doi:10.5507/bp.2017.057. PMID: 29358788.

12. Park M.K., Fontana J.R., Babaali H. et al. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG. 2009; 26(2):121–131. PMID: 20560292.

13. Махов В.М., Балахонов А.А., Псайкина М.А. и др. Фактор воспаления в клинической картине и терапии синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет.* 2018; 14:67–72. doi:10.21518/2079-701X-2018-14-67-72.

14. Mishima Y. Molecular mechanisms of microbiota-mediated pathology in irritable bowel syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(22):8664. doi:10.3390/ijms21228664.

15. Liang X., Bushman F.D., Fitz Gerald G.A. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015; 112(33):10479–10484. doi:10.1073/pnas.1501305112.

Оценка морфофункциональных изменений после инфаркта миокарда и их влияния на развитие фибрилляции предсердий по данным эхокардиографии

А.С. Шевченко, Е.В. Щукина, П.А. Алешечкин, Л.Ю. Максимова

Evaluation of morphofunctional changes after myocardial infarction and their effect on the development of atrial fibrillation according to echocardiography data

A.S. Shevchenko, E.V. Shchukina, P.A. Aleshechkin, L.Yu. Maksimova

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» г. Донецк, ДНР

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, эхокардиография, фракция выброса левого желудочка, диаметр правого желудочка

Резюме

Оценка морфофункциональных изменений после инфаркта миокарда и их влияния на развитие фибрилляции предсердий по данным эхокардиографии

А.С. Шевченко, Е.В. Щукина, П.А. Алешечкин, Л.Ю. Максимова

Представленный материал является промежуточным результатом проспективного группового исследования, направленного на поиск ранних методов диагностики фибрилляции предсердий после острого инфаркта миокарда. С помощью эхокардиографического исследования проводилась оценка морфофункциональных изменений и выявление их связи с формированием аритмии.

Цель исследования. Выявить морфофункциональные изменения в постинфарктном периоде, оказывающие наибольшее значение в развитии фибрилляции предсердий по данным эхокардиографии.

Материал и методы. Пациенты были распределены на четыре группы. При формировании групп учитывался пол исследуемых и наличие/отсутствие пароксизма фибрилляции предсердий в течение первого года после перенесенного острого инфаркта миокарда.

Результаты и их обсуждение. Методом регрессионного анализа из 24 параметров ЭхоКГ было получено 4 (диаметр ПЖ, RV/LV, сократимость левого желудочка и фракция выброса левого желудочка), которые оказывали наибольшее влияние на возникновение фибрилляции предсердий у

Шевченко Александр Сергеевич – ассистент кафедры внутренних болезней №1 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» ДНР, г. Донецк, проспект Ильича, д. 16, shevchenko-as@inbox.ru

Щукина Елена Викторовна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней №1 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», ДНР, г. Донецк, проспект Ильича, д. 16, schukina.elena@mail.ru

Алешечкин Павел Александрович – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», ДНР, г. Донецк, проспект Ильича, д. 16, alyoshechkin.pavel22@gmail.com

Максимова Людмила Юрьевна – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», ДНР, г. Донецк, проспект Ильича, д. 16, taximova.lyud@mail.ru

больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Статистически значимые ($p < 0,01$) отличия были выявлены между группами женщин с фибрилляцией предсердий и сохраняющимся синусовым ритмом по всем выявленным показателям.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, эхокардиография, фракция выброса левого желудочка, диаметр правого желудочка.

Abstract

Evaluation of morphofunctional changes after myocardial infarction and their effect on the development of atrial fibrillation according to echocardiography data

A.S. Shevchenko, E.V. Shchukina, P.A. Aleshechkin, L.Yu. Maksimova

The presented material is an intermediate result of a prospective group study aimed at finding early methods for diagnosing atrial fibrillation after acute myocardial infarction. An echocardiographic study was used to assess morphofunctional changes and identify their relationship with the formation of arrhythmia.

Objectives. To reveal morphological and functional changes in the post-infection period, which are of the greatest importance in the development of atrial fibrillation according to echocardiography.

Materials and methods. The patients were divided into four groups. When forming the groups, the gender of the subjects and the presence/absence of atrial fibrillation paroxysm during the first year after acute myocardial infarction were taken into account.

Results and its discussion. Four out of 24 EchoCG parameters were obtained by regression analysis (RV diameter, RV/LV, LV contractility and LVEF), which had the greatest impact on the occurrence of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. Statistically significant ($p < 0.01$) differences were found between groups of women with atrial fibrillation and persistent sinus rhythm for all identified indicators.

Keywords: myocardial infarction, atrial fibrillation, echocardiography, left ventricular ejection fraction, right ventricular diameter.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных наджелудочковых аритмий. Данная аритмия оказывает значительное влияние на продолжительность жизни и ее качество.

Существуют независимые факторы риска развития ФП. К ним относятся: пожилой возраст, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипертензия (АГ), нарушение диастолической функции левого желудочка, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), ожирение, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5 стадий, генетическая предрасположенность и др. [4].

Важное место среди этиологических факторов отведено острому инфаркту миокарда (ОИМ). До 26% случаев ОИМ осложняется развитием ФП. По данным литературных источников, ФП, возникающая в качестве осложнения ОИМ, увеличивает риск летального исхода в два раза по сравнению с пациентами, у которых сохраняется синусовый ритм. По сведениям регистра ARIAM, при ранее существовавшей ФП у пациентов с ОИМ смертность увеличилась на 28%, а при впервые возникшей – на 37% [4]. Коронарный атеротромбоз, и как его следствие – ОИМ, и миокардиальный фиброз являются общепризнанной причиной возникновения ФП.

Данные, полученные в исследовании CARISMA показали, что до 88% случаев ФП на фоне ОИМ проте-

кали бессимптомно и первым её проявлением был ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, которые возникали в 30% случаев [1]. В данном исследовании для регистрации пароксизмов ФП применялись имплантируемые устройства, что позволяло вести непрерывную регистрацию ЭКГ и достигнуть максимальной эффективности в выявлении аритмий. При этом наибольшее количество пароксизмов мерцательной аритмии зарегистрировано через 2 месяца после перенесенного ОИМ.

Для формирования предрасполагающих факторов к ФП при ОИМ существует несколько принципиально важных патофизиологических моментов. Во-первых, при возникновении ОИМ в тканях уровень аденозина может увеличиваться в 3 раза, что влияет на потенциал действия миокардиоцитов, снижая его продолжительность и уменьшая рефрактерный период миокарда, в том числе и предсердий. Во-вторых, возникающая воспалительная и нейрорегуляторная реакция вызывают электрическую нестабильность миокарда предсердий. В-третьих, при развитии острой сердечной недостаточности происходит повышение давления и дилатация полости левого предсердия (ЛП) [14]. По результатам Фремингемского исследования, при расширении полости ЛП на 5 мм риск развития ФП увеличивается на 39% [11].

Наиболее информативным методом оценки

функциональных и структурных характеристик предсердий является компьютерная и магнитно-резонансная томография. В повседневной практике наиболее доступным и распространенным методом является эхокардиография (ЭхоКГ) [4]. Оценка морфофункциональных характеристик сердца с помощью ЭхоКГ представляет дополнительную прогностическую значимость, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Одним из важных факторов для определения прогноза после перенесенного ОИМ методом ЭхоКГ является фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ). Это было подтверждено в исследовании Moller J.E. et al. Пациентам с ОИМ в первые сутки проводилось ЭхоКГ, что позволяло дать предварительный прогноз смертности на 19 месяцев [9]. По мнению других исследователей, более важным прогностическим фактором являются конечно-систолический объем (КСО) и конечно-диастолический объем (КДО) левого желудочка [10]. Анализ данных продемонстрировал более высокую прогностическую значимость у пациентов со сниженной ФВЛЖ (менее 50%) и у пациентов с уменьшенным КСО ЛЖ (менее 100 мл).

Кроме оценки систолической функции миокарда ЛЖ посредством ФВЛЖ, важное прогностическое значение имеет анализ диастолической функции ЛЖ и типа его наполнения. Nijland F. et al. в своем исследовании определил, что важное прогностическое значение имеет время замедления раннего наполнения ЛЖ (пик E) [6]. Отношение пиковой скорости раннего наполнения E и пиковой скорости позднего наполнения A (отношение E/A) позволяет выявить рестриктивный тип наполнения ЛЖ. По данным, полученным в исследовании, у пациентов перенесших ОИМ, с рестриктивным наполнением отмечался более высокий уровень развития ХСН, что увеличивало количество госпитализаций и ухудшало качество жизни [7].

ЭхоКГ позволяет оценить не только морфологические и функциональные изменения в миокарде, но и путем цветовой доплерографии выявить минимальную регургитацию в клапанном аппарате. Благодаря этому методу можно оценить степень недостаточности клапана с помощью измерения площади регургитационного отверстия и объема регургитации. Недостаточность митрального клапана протекает бессимптомно. В нескольких крупных исследованиях была выявлена закономерность. При наличии митральной регургитации повышается риск развития сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертности и тяжелой ХСН [13]. Кроме этого, наличие недостаточности митрального клапана влияет на внутрисердечную гемодинамику, приводя к изменениям в структуре и функции ЛП.

Анатомо-физиологические изменения в ЛП с последующим снижением его функции способны приводить к ремоделированию миокарда. Выделяют структурное, функциональное и электрическое ре-

моделирование.

Функциональное ремоделирование отражает снижение функции ЛП, которое анализируется по методу оценки фракции выброса, а также при использовании современных технологий – анализу структурной деформации ЛП (strain) и скорости деформации (strain rate). По сравнению с параметрами функции ЛП «strain» и «strain rate» позволяют оценить функциональные особенности ЛП не только во время систолы предсердий, но и пофазовую функцию в течение всего сердечного цикла [8].

Структурное ремоделирование является результатом прогрессирующего интерстициального фиброза, который приводит к дилатации полости ЛП [12]. По данным ряда авторов, гендерные признаки, возраст, индекс массы тела, ожирение, сахарный диабет и нарушения углеводного обмена, анемия, хроническая болезнь почек и риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASC не оказали влияния на развитие фиброза в ЛП. В тоже время была выявлена прямая связь фиброза с диаметром ЛП, массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ), давлением в легочной артерии, а также обратная связь с ФВЛЖ [2].

Электрическое ремоделирование возникает вследствие нарушения работы ионных каналов кардиомиоцитов, что при наличии электролитных нарушений (гипокалиемия, гипомagneмизация) способно приводить к различным нарушениям ритма, от экстрасистолической аритмии до ФП.

В литературных источниках имеется информация, что своевременное начало лечения способно предотвратить патофизиологические процессы в миокарде ЛП, привести к обратному ремоделированию, уменьшению полости ЛП и улучшению его функции [3]. Сложность диагностики патофизиологических процессов в ЛП, способных приводить к возникновению ФП, заключается в их бессимптомном течении. Проявлением ремоделирования ЛП может являться уже ФП. Кроме этого, при длительно существующей ФП к диастолической дисфункции ЛП присоединяется нарушение систолической функции ЛЖ и, как следствие, увеличение постнагрузки на ЛП, увеличение конечно-диастолического давления в ЛП, его дилатация и распространение фиброза, что приводит к прогрессированию ФП.

Сложность патофизиологических механизмов и многообразие факторов риска усложняют задачу своевременного выявления и лечения нарушений сердечного ритма в постинфарктном периоде. Современные исследования направлены на упрощение и удешевление методов ранней диагностики, без потери точности и специфичности, например, построение шкал риска на основании статистических методов прогнозирования.

Цель исследования

Выявить морфофункциональные изменения в постинфарктном периоде, оказывающие наибольшее значение в развитии фибрилляции предсердий

Эхокардиографические показатели у исследуемых ($Me \pm m$ (25;75%))

Параметры ЭхоКГ	Исследуемые группы (n=100)			
	I (n=26)	II (n=37)	III (n=25)	IV (n=12)
Диаметр ПЖ, см	1,982±0,079 (95%ДИ: 1,817-2,147)	2,249±0,136 (95%ДИ: 1,973-2,526)	*2,357±0,154 (95%ДИ: 2,038-2,677)	*1,695±0,163 (95%ДИ: 1,332-2,057)
RV/LV, у.е.	0,362±0,018 (95%ДИ: 0,324-0,399)	0,377±0,013 (95%ДИ: 0,349-0,404)	*0,433±0,017 (95%ДИ: 0,398-0,468)	*0,333±0,031 (95%ДИ: 0,264-0,401)
Сократимость ЛЖ, %	32,864±1,673 (95%ДИ: 29,385-36,342)	31,829±1,031 (95%ДИ: 29,733-33,924)	*33,522±1,296 (95%ДИ: 30,834-36,209)	*26,636±1,330 (95%ДИ: 23,673-29,600)
ФВЛЖ, %	58,727±2,473 (95%ДИ: 53,584-63,871)	55,829±1,438 (95%ДИ: 52,906-58,751)	*59,957±2,084 (95%ДИ: 55,635-64,278)	*50,545±2,258 (95%ДИ: 45,515-55,576)

Примечание: I – группа мужчин с ФП, II – группа мужчин с синусовым ритмом, III – группа женщин с ФП, IV – группа женщин с синусовым ритмом, * – статистически значимые отличия в группах с одинаковым гендерным признаком, ПЖ – правый желудочек, RV/LV – отношение объемов правого желудочка к левому, ЛЖ – левый желудочек, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

по данным эхокардиографии.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Городского специализированного кардиологического отделения №1 Городской клинической больницы №2 «Энергетик» г. Донецка. Было отобрано 114 пациентов в возрасте от 43 до 85 лет. Средний возраст исследуемых составил $57 \pm 2,62$ (95% ДИ: 54,38-59,62) лет. Исследование завершили 100 человек (9 пациентов (7,89%) отказались от участия, 5 пациентов (4,39%) умерли). На момент начала исследования у всех пациентов, перенесших ОИМ, регистрировался синусовый ритм. Исследование проводилось в течение 1 года и включало этап стационарного лечения в условиях кардиологического отделения и контрольные осмотры через 6 и 12 месяцев.

Пациенты были распределены на четыре группы. При формировании групп учитывался пол исследуемых и наличие/отсутствие пароксизма ФП в течение первого года после перенесенного ОИМ.

В I группу вошли 26 мужчин (26%) с ФП, во II группу было включено 37 мужчин (37%), у которых сохранялся синусовый ритм в течение всего исследования, в III группу – 25 женщин (25%) с ФП, в IV группу было включено 12 женщин (12%) с синусовым ритмом.

Для оценки морфофункционального состояния сердца проводилось ЭхоКГ на 10-14 сутки от перенесенного ОИМ на диагностическом ультразвуковом аппарате Esaote My Lab 40CV (Италия, компания «Esaote») по стандартизированной методике в 4 стандартных положениях: парастернальном, апиальном, супрастернальном и эпигастральном.

Оценивалось 24 показателя, включавших диаметры аорты, ЛП, толщину стенки правого желудочка (ПЖ), диаметр ПЖ, отношение объемов правого желудочка к левому (RV/LV), конечный диастолический размер ЛЖ, конечный систолический размер

ЛЖ, сократимость ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ударный объем, ФВЛЖ, индекс ММЛЖ, степень недостаточности клапанов (легочной артерии, митрального, аортального, трикуспидального), давление в легочной артерии, тип диастолической дисфункции, пиковую скорость раннего наполнения Е, пиковую скорость позднего наполнения А, соотношение Е/А.

Статистический и математический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 5.5, MedStat. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Методом регрессионного анализа из исходных 24 показателей было выявлено 4, оказывающих наибольшее влияние на развитие ФП у больных перенесших ОИМ, а именно: диаметр ПЖ, RV/LV, сократимость ЛЖ и ФВЛЖ.

Как видно из таблицы 1, сравнение средних значений с применением критерия Вилкоксона и X2 показало, что в группах мужчин с ФП и синусовым ритмом (I и II группа) статистически значимых отличий выявлено не было.

При сравнении в группах лиц женского пола с ФП и синусовым ритмом (III и IV группа) выявлены статистически значимые отличия диаметра ПЖ, показателя RV/LV, сократимости ЛЖ и ФВЛЖ (для всех пар сравниваемых показателей $p < 0,01$).

При сравнении параметров ЭхоКГ в группах лиц женского пола с ФП и синусовым ритмом после перенесенного ОИМ отмечалась дилатация полости ПЖ в группе с нарушением ритма. В связи с этим регистрировалось изменение в большую сторону отношения объемов желудочков RV/LV.

При анализе параметров по данным ЭхоКГ в группах женщин с ФП и синусовым ритмом отмечалось снижение сократимости и систолической функции

ЛЖ в группе с синусовым ритмом, что имело отражение в виде показателя сократимости ЛЖ и ФВ ЛЖ.

Выводы

Методом регрессионного анализа из 24 параметров ЭхоКГ было получено 4 (диаметр ПЖ, RV/LV, сократимость ЛЖ и ФВЛЖ), которые оказывали наибольшее влияние на возникновение ФП у больных перенесших ОИМ.

Статистически значимые ($p < 0,01$) отличия были выявлены между группами женщин с ФП и сохраняющимся синусовым ритмом по всем выявленным показателям.

При сравнении параметров полученных при ЭхоКГ в группах лиц женского пола с ФП и синусовым ритмом после перенесенного ОИМ наблюдалось увеличение размеров ПЖ в группах с ФП. Показатели ЛЖ были хуже у пациентов с ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом, что демонстрировалось на примерах показателей сократимости ЛЖ и ФВ ЛЖ.

Литература

1. Бородашкина, С. Ю. Клинико-патогенетические особенности инфаркта миокарда у больных фибрилляцией предсердий / С. Ю. Бородашкина, К. В. Протасов // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 5(125). – С. 31-39. – DOI 10.20333/2500136-2020-5-31-39.
2. Гизатулина Т.П., Павлов А.В., Мартынова А.У. и др. Ассоциация размеров фиброза левого предсердия со структурным ремоделированием левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(2):39-46. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-39-46>
3. Моллаева А.А., Машина Т.В., Мрикаев А.В. и др. Современные ультразвуковые методы оценки структурно-функциональных изменений левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. Креативная кардиология. 2021; 15 (1): 48-60. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-1-48-60
4. Редька, А. В. Прогностические факторы фибрилляции предсердий у больных ИБС и метаболическим синдромом / А. В. Редька, Т. М. Черных // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – № 10. – С. 93-96.
5. Фоломеева, А. П. Структурные и функциональные изменения миокарда у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий / А. П. Фоломеева, Е. В. Филиппов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 4. – С. 536-541. – DOI 10.20996/1819-6446-2020-2020-08-17.
6. Ahmeti, A., Bytyci, F. S., Bielecka-Dabrowa et al. (2021). Prognostic value of left atrial volume index in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clinical physiology and functional imaging*, 41(2), 128-135. <https://doi.org/10.1111/cpf.12689>
7. Banno, T., Wakami, K., Kikuchi, S. et al. (2021). Non-Invasive Estimation of Left Ventricular Filling Pressure Based on Left Atrial Area Strain Measured With Transthoracic 3-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation reports*, 3(9), 520-529. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-21-0083>
8. Jain, V., Ghosh, R., Gupta, M. et al. (2021). Contemporary narrative review on left atrial strain mechanics in echocardiography: cardiomyopathy, valvular heart disease and beyond. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 11(3), 924-938. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-461>
9. Kong, F., Xiang, L., Wu, Y. et al. (2021). Evaluation of the Prognostic Role of the Wall Motion Score Index and the SYNTAX Score II in Patients with Acute Coronary Syndrome Following Percutaneous Coronary Intervention by Evaluation of Major Adverse Cardiovascular Events at 12-Month Follow-Up. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 27, e932652. <https://doi.org/10.12659/MSM.932652>
10. Manole, S., Budurea, C., Pop, S. et al. (2021). Correlation between Volumes Determined by Echocardiography and Cardiac MRI in Controls and Atrial Fibrillation Patients. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(12), 1362.

<https://doi.org/10.3390/life11121362>

11. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study, *The Lancet* 2015;doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.

12. Thomas L., Abhayaratna W.P. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2017; 10 (1): 65-77. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.11.003

13. Vajapey, R., & Kwon, D. (2021). Guide to functional mitral regurgitation: a contemporary review. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 11(3), 781-792. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-277>

14. Zhao X., Li H., Liu C. et al. (2022). NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clinical cardiology*, 45(1), 68-74. <https://doi.org/10.1002/clc.23760>

Особенности терапии системных заболеваний соединительной ткани у беременных

М.Г. Шкадова, З.С. Аметова, А.О. Джиндарян, С.С. Мамутов

Features of therapy of systemic connective tissue diseases in pregnant women

M.G. Shkadova, Z.S. Ametova, A.O. Jindaryan, S.S. Mamutov

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

Ключевые слова: беременность, плод, системные заболевания соединительной ткани, противовоспалительные препараты

Резюме

Особенности терапии системных заболеваний соединительной ткани у беременных

М.Г. Шкадова, З.С. Аметова, А.О. Джиндарян, С.С. Мамутов

Не так давно планирование и вынашивание беременности при системных заболеваниях соединительной ткани считалось невозможным и жизнеугрожающим как для плода, так и для матери. Наряду с внедрением современных технологий с применением генно-инженерных биологических препаратов, продолжают сохранять свою актуальность «старые», хорошо проверенные методы лечения системных заболеваний соединительной ткани во время беременности. В данном обзоре рассматриваются такие противовоспалительные средства для лечения системных заболеваний соединительной ткани как нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, цитостатики, аминокислотные средства, генно-инженерные биологические препараты. Следует отметить необходимость повышения знаний врачей специалистов и пациенток о терапевтических возможностях данных групп препаратов во время беременности для исключения необоснованной отмены.

В зависимости от триместра беременности данные группы препаратов оказывает разнообразное действие на развитие плода, которые представлены в данной работе.

В ходе множества исследований было доказано, что нестероидные противовоспалительные препараты (кроме аспирина в низких дозах) рекомендуют отменять с 32 недели беременности в связи с риском развития сужения артериального протока и нарушения функции почек у плода, что в конечном итоге приводит к легочной гипертензии и маловодию.

Кортикостероиды длительного действия (дексаметазон, бетаметазон), в отличие от преднизолона, проникают через фетоплацентарный барьер, почти не подвергаясь разрушению, поэтому их назначение в период гестации должно быть ограниченным. Среди глюкокортикостероидов препаратами выбора является преднизолон и метилпреднизолон, т.к. они имеют короткий период полувыведе-

Шкадова Марина Геннадьевна – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь e-mail: m.shkadova@yandex.ru
Аметова Зарема Серверовна – студентка 6 курса Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, e-mail: ametzar@mail.ru
Джиндарян Алёна Олеговна – студентка 6 курса Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, e-mail: adzhindaryan@mail.ru
Мамутов Сабри Сеитбекирович – студент 6 курса Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, e-mail: mamutovs@mail.ru

ния и в небольших дозах (20 мг/сут) относительно безопасны.

В последние годы расширились показания к назначению аминохинолиновых препаратов, в первую очередь, при системной красной волчанке. Безопасность аминохинолиновых препаратов у беременных подтверждена рядом исследований, что позволило в 2007 году внести данную группу препаратов в рекомендации EULAR по лечению больных системной красной волчанкой с высоким уровнем доказательности.

Тератогенное воздействие на развитие плода цитостатиков не позволяет в полной мере использовать их в лечении системных заболеваний соединительной ткани у беременных. Однако в ряде случаев возможно назначение азатиоприна и циклоспорина А в минимальных дозах.

Наиболее изученными и чаще всего используемыми в клинической практике являются ингибиторы фактора некроза опухоли – инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пегол, голимумаб. Анти-В-клеточные препараты – ритуксимаб, белимумаб – вызывают разрушение В-лимфоцитов, предшественников антителообразующих клеток, и воздействуют на гуморальное звено иммуновоспалительного повреждения тканей. Отмена иФНО-а накануне беременности является предиктором высокой активности заболевания в течение всей гестации.

Abstract

Features of therapy of systemic connective tissue diseases in pregnant women

M.G. Shkadova, Z.S. Ametova, A.O. Jindaryan, S.S. Mamutov

Not so long ago, planning and carrying a pregnancy with systemic connective tissue diseases was considered impossible and life-threatening, both for the fetus and for the mother. Along with the introduction of modern new technologies with the use of genetically engineered biological preparations, the "old", well-proven methods of treating systemic connective tissue diseases during pregnancy continue to remain relevant. This review considers such anti-inflammatory agents of treatment of systemic connective tissue diseases as non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, cytostatics, aminoquinoline drugs, genetically engineered biological drugs. It should be noted that it is necessary to increase the knowledge of medical specialists and patients about the therapeutic possibilities of these groups of drugs during pregnancy in order to exclude unreasonable withdrawal.

Depending on the trimester of pregnancy, these groups of drugs have a variety of effects on the development of the fetus, which are presented in this article.

Numerous studies have shown that non-steroidal anti-inflammatory drugs (except low-dose aspirin) are recommended to be discontinued from 32 weeks of gestation due to the risk of ductus arteriosus narrowing and impaired renal function in the fetus, which ultimately leads to pulmonary hypertension and oligohydramnios.

Long-acting corticosteroids (dexamethasone, betamethasone), unlike prednisolone, penetrate the fetoplacental barrier, almost without being destroyed, so their use during the gestation period should be limited. Among glucocorticosteroids drugs of choice are prednisolone and methylprednisolone, because they have a short half-life and are relatively safe at low doses (20 mg/day).

In recent years, the indications for prescribing aminoquinoline drugs have expanded, primarily in systemic lupus erythematosus. The safety of aminoquinoline drugs in pregnant women has been confirmed by a number of studies, which in 2007 allowed aminoquinoline drugs to be included in the EULAR recommendations for the treatment of patients with systemic lupus erythematosus with a high level of evidence.

The teratogenic effect of cytostatics on the development of the fetus does not allow their full use in the treatment of systemic connective tissue diseases in pregnant women. However, in some cases, it is possible to prescribe azathioprine and cyclosporine A in minimal doses.

The most studied and most commonly used in clinical practice are tumor necrosis factor inhibitors – infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, and golimumab. Anti-B-cell drugs rituximab, belimumab cause the destruction of B-lymphocytes, precursors of antibody-forming cells, and affect the humoral link of immuno-inflammatory tissue damage. Cancellation of tumor necrosis factor inhibitors on the eve of pregnancy is a predictor of high disease activity throughout gestation.

Key words: pregnancy, fetus, systemic connective tissue diseases, anti-inflammatory drugs.

Введение

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) представляют сложную медицинскую и социальную проблему, поскольку поражают преимущественно молодых людей (20-40 лет). По данным статистики, среди больных преобладают женщины, 30% из которых составляют женщины репродуктивного возраста [1, 2]. До недавнего времени считалось, что у женщин с СЗСТ наличие нормально протекающей беременности невозможно в связи с высоким риском развития таких осложнений, как прерывание беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность, аномалии родовой деятельности и др. Однако с совершенствованием ранней диагностики и адекватной терапии с использованием новых лекарственных средств, прогноз СЗСТ значительно улучшился, что позволило по-новому подойти к решению проблемы возможности материнства у женщин с СЗСТ. Сложности в назначении и проведении оптимального противовоспалительного лечения у беременных заключаются в отсутствии больших рандомизированных и когортных исследований, а доказательность при выборе определенного режима химиотерапии во время беременности недостаточна и, как правило, не проверена проспективными исследованиями. Поэтому одним из самых важных вопросов акушеров-гинекологов, врачей общеклинической практики и узких специалистов, в т.ч. ревматологов, является разработка безопасных методов профилактики и лечения СЗСТ у беременных.

Целью данной статьи является изучение источников научно-исследовательских работ, посвященных наиболее эффективной и безопасной противовоспалительной терапии в период планирования и ведения беременности у женщин с СЗСТ.

Основная часть

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов МЗ США (шкала FDA, USFDA) разработало буквенную шкалу для обозначения потенциальных рисков при применении лекарственных препаратов беременными, состоящую из категорий, приведенных в таблице 1 [9]:

Существуют общие сведения о применении любых лекарственных средств (ЛС) во время беременности. Рекомендуют соблюдать следующие правила [6, 12]:

- назначать ЛС по строгим показаниям, лишь в случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода;
- в период беременности должны использоваться только те ЛС, которые испытаны многолетней практикой. Предпосылкой являются данные об отсутствии эмбриотоксических свойств у этих средств.
- стремиться к проведению монотерапии и ограничить прием комбинированных ЛС;

- выбирать минимальную терапевтическую дозу ЛС;

- оценить риски: заболевание может явиться фактором риска для нормального развития плода; тяжелые стрессовые ситуации (например, боль) также могут угрожать нормальному течению беременности. Отсутствие лечения может быть сопряжено с более высоким риском для будущего ребенка, чем само лечение.

В 2004-2006 гг были приняты рекомендации по антиревматической терапии при беременности и лактации международной экспертной комиссией из 29 ведущих специалистов по проблеме беременности при ревматических заболеваниях. Уровень доказательности приводимых рекомендаций представлен согласно классификации S.Miyakis и соавт. [3].

Выбор лечебной тактики при системных заболеваниях соединительной ткани зависит от результатов обследования пациента и тяжести заболевания. Использование стандартных методов лечения системной красной волчанки, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита и других ревматических заболеваний таких как: глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антималярийные препараты, цитотоксические препараты (циклофосамид, азатиоприн), иммуномодулирующие агенты (микофенолата мофетил), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), могут быть не безопасны как для беременной, так и для плода [7].

Нестероидные противовоспалительные препараты (USFDA-категории «В» и «D») нередко применяются при системной красной волчанке (СКВ), антифосфолипидном синдроме (АФС), системной склеродермии (ССД), ревматоидном артрите (РА), болезни Шегрена и т.д. На этапе подготовки к зачатию должна быть проведена коррекция лекарственной терапии. Необходимо отменить препараты, способные повлиять на наступление беременности, обладающие тератогенным эффектом и с малоизученным действием на развитие беременности, плода и новорожденного. Необходимо учесть, что НПВС как ингибиторы циклооксигеназы (селективные и неселективные) могут блокировать или удлинять овуляцию, при этом частота подавления овуляции неизвестна [12].

На этапе гестации наименее «опасными» препаратами из НПВП считают диклофенак (в дозе 25 мг 3 раза в день) и ибупрофен (400 мг 3 раза в день). Неселективные ингибиторы ЦОГ не тератогенны и могут приниматься в I-ом и II-ом триместрах беременности. Однако, назначение диклофенака не рекомендуется в III триместре беременности. Так, в мета-анализе, проведенном канадскими исследователями (2006), выявлено 15-кратное повышение риска преждевременного закрытия артериального протока у плода, если женщины принимали НПВП, по сравнению с женщинами, принимавшими плацебо (8 исследований; ОШ 15,04; 95% ДИ 3,29-68,68)

USFDA* категории лекарств, принимаемых во время беременности

Категория	Характеристика категории
A	В контролируемых исследованиях не показан риск для плода при приеме в I-ом триместре беременности (нет и доказательства риска применения в III-ем триместре)
B	В исследованиях на животных не показан риск для плода, но нет адекватных контролируемых исследований на беременных женщинах
C	В исследованиях на животных показано неблагоприятное действие на плод, нет контролируемых исследований на людях. Потенциальная польза лекарства может оправдывать его использование у беременных женщин
D	Доказан риск для плода человека по данным исследовательских или маркетинговых испытаний. Потенциальная польза лекарства может оправдывать его использование у беременных женщин, несмотря на возможный риск
X	Доказан риск для плода человека в эксперименте или маркетинговых исследованиях. Риск применения лекарства явно превосходит потенциальную пользу

*USFDA – United States Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

[22]. По этой причине после 28-32 недели гестации следует избегать назначения всех НПВП, кроме аспирина в низких дозах (менее 100 мг/сут) [22]. Во II триместре беременности возможен разовый прием аспирина в рекомендуемых дозах только в том случае, если ожидаемая польза для матери будет превышать потенциальный риск для плода [13].

Препараты группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб) обладают существенно лучшей переносимостью, поскольку они избирательно ингибируют ЦОГ-2, играющую большую роль в процессах воспаления, на фоне меньшего риска возникновения желудочно-кишечных расстройств и повреждений почек, которые возникают при использовании классических НПВС, неспецифически подавляющих активность ЦОГ-2. Поскольку влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 на течение беременности изучено недостаточно, следует воздержаться от их использования в этот период [7].

Глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизон, метилпреднизолон) (USFDA-категория «B») в дозах (в пересчете на преднизолон) 20 мг/сут относительно безопасны, большей частью метаболизируются в плаценте, проникая в плодный кровоток в очень незначительном количестве, и не вызывают появление значительных осложнений у беременной и врожденных аномалий у плода (уровень доказательности II). Однако при приеме высоких доз ГКС повышается риск развития у беременных преэклампсии, артериальной гипертензии, гестационного диабета, инфекций и преждевременного вскрытия плодного пузыря. Препаратами выбора для лечения беременных являются средства с коротким периодом полувыведения (преднизолон и метилпреднизолон). В работах K.Liggins (1972), было установлено, что ГКС длительного действия (дексаметазон, бетаметазон) (USFDA-категория «C»), в отличие от преднизолона, проникают через фетоплацентарный барьер в неизменном виде, поэтому их применение должно быть ограниченным [12].

Цитостатические препараты (USFDA-категория «D»): тератогенный их потенциал находится в пря-

мой зависимости от стадии беременности, на которой они применяются (уровень доказательности III). Использование цитотоксических препаратов во время оплодотворения или имплантации (т.е. в течение первых 10 дней после зачатия) может привести к одному из двух антагонистичных явлений: гибели эмбриона или неправильному его развитию. 1-й триместр – это период, в течение которого происходит основная часть органогенеза, и химиотерапия может оказывать губительное воздействие на эмбрион, особенно на сердечно-сосудистую систему, нервную трубку, органы чувств. Риск пороков развития составляет примерно от 7% до 17% при использовании монотерапии и увеличивается до 25% в случаях комбинированной терапии [3].

Цитостатические препараты беременным и лактирующим родильницам противопоказаны. Исследований трансплацентарного переноса цитостатиков с участием человека практически не проводилось, однако многие из этих веществ по своим свойствам вполне способны проникать через плаценту и в кровь плода: они низкомолекулярные, хорошо растворимы в липидах, неионизированные и слабо связываются с плазменными белками.

Азатиоприн (USFDA-категория «D») противопоказан беременным женщинам или планирующим беременность в ближайшее время без тщательной оценки соотношения степени риска и пользы, лишь в дозировке не более 2 мг/кг/сут возможно его применение (уровень доказательности II) [9]. Есть сообщения о преждевременных родах и дефиците веса детей, рожденных от матерей, получающих данный препарат, особенно в комбинации с кортикостероидами. Лейкопения и/или тромбоцитопения определялись у новорожденных, чьи матери принимали азатиоприн на протяжении беременности.

Циклоспорин А (USFDA-категория «C») – препарат с низкой тератогенностью, при необходимости может использоваться у беременных в минимальных дозах (уровень доказательности I). При применении препарата необходимо контролировать артериальное давление и функцию почек (уровень доказательности II), возможны случаи преждевременных

родов и низкой массы тела новорожденного [21].

Метотрексат, лефлуномид, микофенолата мофетил (USFDA-категория «Х») – лекарства, использование которых при беременности связано с высоким риском развития врожденных дефектов у плода [4]. Описывался так называемый «метотрексатный синдром» у потомства женщин, принимавших метотрексат для лечения опухоли или для прерывания беременности. Он характеризуется аномалиями развития скелета (черепа и конечностей), микроцефалией и гидроцефалией. Больные должны быть предупреждены о недопустимости приема этих препаратов при зачатии и беременности. Как EULAR, так и BSR-BHPR рекомендуют избегать во время беременности и прекращать за 3 месяца до зачатия (уровень доказательности IV) (табл. 2) [26].

В I триместре к относительно безопасным лекарствам относятся алкилирующие средства и винбластин, назначаемые отдельно. Во II и III триместрах опасность тератогенеза сравнительно невелика, но не исключено замедление роста и развития плода, ведущее к микроцефалии, умственной отсталости и плохой обучаемости детей. К другим отрицательным последствиям относятся низкая масса тела при рождении, преждевременные роды и аномалии развития плода.

Достоверного отрицательного влияния препаратов аминоксалинового ряда (плаквенил, делагид) на течение беременности и плод человека нет. Данные наблюдений младенцев от беременных с РА, СКВ, АФС и другими ревматическими заболеваниями, принимавших данные лекарственные средства в течение беременности, позволяют предположить, что эти препараты безопасны.

Проспективное исследование влияния гидроксихлорохина (ГКХ) на течение беременности, исходы у плода и матерей с СКВ было проведено в Хопкинской когорте [17]. Анализировались исходы 257 беременностей и течение СКВ у 197 женщин. В 163 случаях лечение ГКХ отсутствовало, 56 больных продолжали терапию препаратом и 38 женщин прекращали прием в течение 3 месяцев до или в первом триместре беременности. Частота выкидышей, мертворождений и врожденной патологии не различалась между тремя группами. У 79 детей, подвергавшихся экспозиции ГКХ, увеличения частоты врожденных аномалий отмечено не было.

В 2003 году Costedoat-Chalumeau N. опубликовали данные об исходах 133 беременностей у больных СКВ и результаты наблюдения 117 детей в течение в среднем 2 лет после рождения [18]. Частота пороков развития у детей не различалась (3 случая у матерей в группе ГКХ и 4 случая — в контрольной группе). Обзор литературных данных об использовании аминоксалиновых препаратов у женщин с аутоиммунными заболеваниями не выявил повышенного риска врожденных дефектов у детей и акушерской патологии у женщин [25]. Прекращение приема аминоксалиновых препаратов во время кормления также признано нецелесообразным. В фармакокинетических исследованиях было показано, что поступление ГКХ новорожденным с молоком матери не превышает 0,2 мг/кг/сут, что значительно ниже безопасной терапевтической дозы у взрослых (6,5 мг/кг/сут) [19].

На IV Интернациональном конгрессе «Половые гормоны, беременность и ревматические заболевания» в 2004 году эксперты из разных стран выдвинули следующие постулаты: 1) при наличии показаний терапию аминоксалиновыми препаратами следует продолжать во время беременности и лактации (уровень доказательности II); 2) гидроксихлорохин (Плаквенил) является препаратом выбора у беременных (уровень доказательности IV) и 3) в период лактации разрешен прием хлорохина и ГКХ (уровень доказательности IV) [16].

Применение сульфасалазина и 5-ASA в дозах менее 3 г в день не оказывает тератогенного эффекта и допустимо во время беременности, так как данные препараты проникают лишь в небольшом количестве через маточно-плацентарный барьер. Имеются лишь отдельные сообщения о повышении частоты развития врожденных пороков у детей (особенно мужского пола), родившихся у матерей, принимавших сульфасалазин в течение всей беременности. Некоторые источники отмечают, что существует потенциальная возможность развития ядерной желтухи у новорожденного. На фоне терапии сульфасалазином существует риск индуцированного сульфасалазином дефицита фолатов.

До недавнего времени медицинское сообщество не могло прийти к однозначному мнению о безопасности применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а особенно фактора некро-

Табл. 2.

Препараты, использование которых при беременности связано с высоким риском развития врожденных дефектов у плода

Препарат (FDA-категория)	Зарегистрированный риск	Примечание
Метотрексат (X)	В 1-м триместре выкидыш 5-10% риск врожденных уродств (в том числе врожденные аномалии)	Отменить за 3 месяца до планирования беременности
Лефлуномид (X)	Исследование на животных	Проведение процедуры «отмывания» от препарата до планируемой беременности
Циклофосфамид (X)	Гонадотоксичен	Отменить при планировании беременности

за опухоли α (ФНО α) [8]. Активный транспорт через плаценту от матери к плоду ингибиторов ФНО α , как и естественных антител, относящихся к классу IgG 1, начинается с 17-й недели беременности и продолжается до родов [23]. Из-за особенностей метаболизма антител у новорожденных уровень ингибитора ФНО α в крови плода может значительно превышать материнский [10]. С учетом этих данных ГИБП отменяются при планировании беременности или как только устанавливается факт беременности (в частности, инфликсимаба, адалимамаба) на 20 неделе [28]. В работе A. Zbinden и соавт. [2] было показано увеличение риска развития осложнений беременности у женщин, получавших ингибиторы ФНО-а. В данной группе больных терапия ингибиторами ФНО-а проводилась 31 (39,7%) из 78 включенных в исследование женщин. Среди осложнений беременности были отмечены гестационный сахарный диабет — у 1 беременной, преэклампсия — у 2, инфекции верхних дыхательных путей — у 2, вагинальные инфекции с преждевременным разрывом плодных оболочек — у 2 больных [2].

При высокой активности заболевания лечащий врач может принять решение о продолжении терапии беременной ингибиторами ФНО α . В этом случае препарат должен быть отменен на 30-й неделе гестации для предупреждения ослабленного иммунного ответа и риска инфекций у плода и новорожденного [28]. Препаратом нового поколения является тофацитиниб, полученный синтетическим путем [7]. На сегодняшний день это единственный препарат для перорального приема, способный блокировать выработку цитокинов через систему янус-киназ (janus kinase – JAK), участвующих в сигнальных путях активации продукции провоспалительных цитокинов. Этот препарат по механизму действия является таргетным болезнью-модифицирующим препаратом, оказывающим противовоспалительное и костнопротективное действие [20].

В рекомендации EULAR по применению базисных противовоспалительных препаратов и ГИБП при планировании и наступлении беременности (2016 г) применение цетролизумаба пегол разрешено в течении всего периода гестации. Отношение концентрации анти-ФНО α в пуповинной крови и крови матери составляет 3% (1-24%) [27].

Помимо этого, при назначении препаратов необходимо учитывать, что скорость клубочковой фильтрации возрастает почти на 50% в начале гестации и достигает 150% к III триместру, увеличение объема циркулирующей крови и снижение концентрации альбумина в плазме способствуют росту печечно-почечного клиренса лекарственных средств, наличие амниотической жидкости способствует перераспределению лекарств, что требует пересчета дозы препаратов [36].

Заключение

Пациентки с патологией СЗСТ относятся к группе высокого риска развития осложнений беременности и родов — прерывания беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности, аномалий плода и др., что требует особых подходов к их ведению и лечению. При назначении лекарственной терапии беременным с СЗСТ необходимо соблюдать основные принципы: спектр применяемых препаратов и их дозировка должны быть необходимыми и достаточными для подавления активности заболевания и обеспечения успешного развития беременности, течения родов и послеродового периода и минимального действия препарата на эмбрион и плод. Поэтому в настоящее время все большую актуальность приобретают вопросы совершенствования и безопасности противовоспалительной терапии СЗСТ у беременных, в соответствии с принципами доказательной медицины. Проведение адекватных профилактических и медикаментозных мероприятий с учетом стадии СЗСТ, позволит предотвратить развитие осложнений и повысить вероятность благоприятных исходов беременности.

Литература

1. Алекперов Р.Т. Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы // Альманах клин.медицины. — 2019. — № 47 (5). — С. 435-444.
2. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Каратеев А.Е. Тофацитиниб в базисной терапии ревматоидного артрита // Медицинский совет. — 2016. — №8. — С. 92-98.
3. Каневская М.З., С.В. Гурская. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний // Современная ревматология. — 2013. — №4. — С. 47-52.
4. Кошелева Н.М. Клинические рекомендации по планированию беременности и наблюдению за беременными с системной красной волчанкой. 2013-2017.
5. Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Каратеев А.Е. Проблемы назначения нестероидных противовоспалительных препаратов женщинам репродуктивного возраста с анкилозирующим спондилитом // Современная ревматология. — 2020. — № 14 (3). — С.132-139
6. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / пер. с нем. под ред. Б. К. Романова. — М.: Логосфера, 2010. — С. 56-61, 68-73.
7. Майоров М.В. Применение НПВС в гинекологической практике // Провизор. — 2001. — № 23. — С. 40-41.
8. Насонов Е.А., редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва:ИМА-ПРЕСС; 2013.
9. Регистр лекарственных средств России РАС Пациент 2003. — Москва, Регистр Лекарственных Средств России, 2002. Глава 2.12. Лекарства и материнство.
10. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. — М., 2007. — С.180.
11. Соколова М.Ю. Экстрагенитальная патология у беременных: Руководство для врачей. — Миа.изд. — 2011.-336 с.
12. Титова И. П., Достанко Н. Ю., Григорчук П. П. Системные заболевания соединительной ткани и беременность // Акушерство и гинекология 2016. — №4. — С. 12-15.
13. Тихомиров А.А., Аубин Д.М. Нестероидные противовоспалительные препараты в гинекологической практике // Лечащий врач. — 2004. — № 10 (4). — С. 10-16.
14. Шефер К., Шпильман Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. — Издательство: Логосфера, 2010: 43-44 с.
15. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis:EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis*.2008;67(10):1360-4. DOI: 10.1136/ard.2008.091454.
16. Bertsias G. K., Joannidis J. P., Boletis J. et al. EULAR recommendations

- for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutics (ESCIIST) // *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67, 195-205 c
17. Clowse M. E., Magder L., Witter F., Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy // *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (11), 3640-3647 c.
18. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Dubaut P. et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group // *Arthritis Rheum.* 2003, 48 (11), 3207-3211 c.
19. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Aymard G. et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans // *Arthritis Rheum.* 2002, 46 (4), 1120-1124 c.
20. Fleischmann R., Kremer J., Cush J., et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 495-507 c.
21. Holmes L. B. Principles of Teratology. Human Teratogens: Environmental Factors which Cause Birth Defects. — Boston, USA, 2009: 1-17 c.
22. Koren G., Florescu A., Costei A. M. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis // *Ann. Pharmacother.* — 2006; 40 (5): 824-829 c.
23. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):286-92. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.0115
24. Nation R. L., Hackett L. P., Duscil L. J., K. F. Ilett. Excretion of hydroxychloroquine in human milk // *Br J Clin Pharmacol.* 1984, 17 (3), 368-369 c.
25. Sperber K., Hom C., Chao C. P., Shapiro D. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases // *Pediatr Rheumatol Online.* 2000, 7-9 c.
26. Smolen JS, Lamdeve R, Breedfeld FC et al. EULAR recommendations of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964-75. DOI:10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
27. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F. et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. № 4. P. 683-689 c.
28. Zbinden A, van den Brandt S, Ostensen M, Villiger PM, Förger F. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: Disease activity matters. *Rheumatology.* 2018;57:1235-1242. doi: 10.1093/rheumatology/key053

Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

Уважаемые авторы!

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

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

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

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

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

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

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

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

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция КТЖ